TITRES

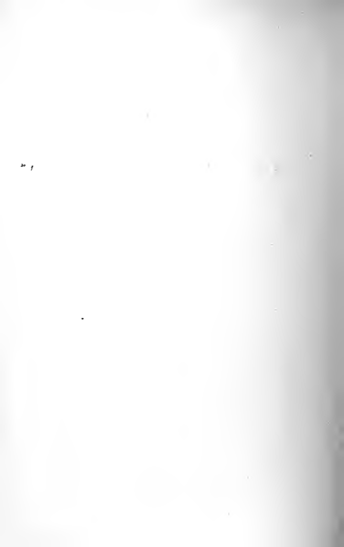
ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr H. DORLENCOURT

PARIS
LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE
49, Boulevard Saint-Michel, 49
—
1923



TITRES SCIENTIFIQUES ET FONCTIONS

Externe des Hôpitaux. 1906-1910.

Licencié ès sciences naturelles. 1906.

Chef de laboratoire de la Faculté de Médecine au service de la Diphtérie. Hôpital des Enfants-malades. 1910-1914. (Aviragnet)

Préparateur du laboratoire de Recherches Thérapeutiques de la Faculté de médecine. 1911-1914.

Docteur en Médecine. Paris 1912.

Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine. Chaire d'Hygiène et de Clinique de la 1re Enfance. 1920-1923.

Docteur ès Sciences. Paris 1923.

ENSEIGNEMENT

Conférences de Bactériologie et de Clinique. Enseignement de la Diphtérie.

Cours annexe de la Faculté de Médecine (Dr E. C. Aviragnet, Médecin des Hôpitaux). Hôpital des Enfants malades. (1910-1911-1912-1913-1914.)

Conférences sur la Physiologie normale et Pathologique de l'Enfance.

Hôpital des Enfants malades. (1913-1914.)

Conférences aux Cours complémentaires et aux Cours de vacances.

Chaire d Hygiène et de Clinique de la 1re Enfance. (1920-1921-1922.)

Conférences à l'École de Puériculture de la Faculté de médecine. (1921-1922-1923.)

Conférences sur les Médicaments et les Médications chez les Enfants.

Cours complémentairea, Chaire d'Hygiène et de Clinique de la 1re Enfance. (1921-1922.)

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société de Pathologie comparée.
Membre de la Société de Pédiatrie.
Membre de la Société de Chimie Biologique.

TITRES MILITAIRES

Mobilisé du 4 août 1914 au 19 mars 1919.
Affecté successivement aux formations suivantes :

Août-Octobre 1914. — 303e Régiment d'Infanterie.
Octobre 1914-Février 1915. — Ambulance 2/82.
Mars 1915-Août 1915. — Hôpital militaire d'Issy-les-Moulineaux.
Août 1915-Janvier 1916. — 66e Régiment d'Infanterie. 22e dragons.
Février 1916-Juillet 1916. — Parti sur sa demande à l'Armée serbe.
Evacué d'Orient pour paludisme, anémie.

Août 1916-Septembre 1916. — Membre de la Commission pour l'étude de la Gangrène gazeuse.

Septembre 1916. — Affecté à nouveau sur sa demande à une arme combattante.

Octobre 1916-Juin 1917. — 118ᵉ Régiment d'artillerie. (Attaques de la Somme et de Champagne).

Juillet 1917-Avril 1918. — Chef du laboratoire de Bactériologie à l'Ambulance Auto-Chirurgicale Russe nᵒ 2.

Avril 1918-Mars 1919. — Ambulance 2/84.

Décorations. — Croix de guerre.
Ordre de Saint Sava de Serbie.
Officier d'Académie.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES DE GUERRE

Recherches sur l'incoagulabilité du sang des hémothorax traumatiques. En collaboration avec M. Paychère.
Réunion Médico-Chirurgicale de la IVᵉ Armée.
Novembre 1917.

Réflexe oculo-cardiaque et état de shock.
Réunion Médico-Chirurgicale de la IVᵉ Armée.
Décembre 1917.

Le réflexe oculo-cardiaque au cours des états de shock.
Paris Médical 1918.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

CLASSÉS PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE

— 1906 —

1. **Transformation en cétones de quelques α-glycols secondaires tertiaires et transposition de l'hydrobenzoïne.**
   (En collaboration avec M. Tiffeneau).
   C. R. Ac. des Sc., t. CLIII, 9 juillet 1906, p. 126.
   C. R. Ac. des Sc., t. CLIII, 26 octobre 1906, p. 651.

2. **Transposition de l'hydrobenzoïne ; étude des alcoylhydrobenzoïnes et de quelques glycols aromatiques trisubstitués.**
   (En collaboration avec M. Tiffeneau).
   C. R. Ac. des Sc., t. CLIII, 31 décembre 1906, p. 1242.

— 1908 —

3. **Prétendus antidotes d'alcaloïdes et antitoxines artificielles.**
   Bulletin des Sc. Pharmacologiques, n° 2, 1908.
   Bulletin de Thérapeutique, n° 2, 1908.

— 1909 —

4. **Sur la transposition hydrobenzoïnique. Etude des transformations des α-glycols en aldéhydes ou cétones avec ou sans migration.**
   (En collaboration avec M. Tiffeneau).
   Annales de Physique et de Chimie (8) 16, 237, février 1909.

— 1910 —

5. De la recherche de la stercobiline par le sublimé acétique.
(En collaboration avec M. Aviragnet).
Soc. de Pédiatrie, 15 mars 1910.

— 1911 —

6. Les poisons endocellulaires du bacille diphtérique.
(En collaboration avec MM Aviragnet et Bloch-Michel).
Soc. de Biologie, t. LXX, p. 325, 4 mars 1911.

7. Les nouvelles méthodes d'examen fonctionnel de l'intestin (en collaboration avec M. Aviragnet).
La Clinique, 17 mars 1911.

8. Graisses neutres, acides gras et savons dans les selles des nourrissons et des enfants du premier âge.
(En collaboration avec M. Aviragnet).
Paris Médical, 1911.

— 1912 —

9. La rétention d'acide urique. Considérations sur sa pathogénie et son traitement.
Paris Médical, janvier 1912.

10. Bromides papulo-tuberculeuses géantes.
(En collaboration avec M. J. Hallé).
Soc. de Pédiatrie, 13 février 1912.

11. Recherches expérimentales sur l'influence de la chaleur chez les jeunes chiens.
(En collaboration avec M. G. Schreiber).
Soc. de Pédiatrie, 11 juin 1912.
Archives de Méd. des Enfants, t. XVI, nº 8, août 1913.

12. Absorption des savons et synthèse des graisses à travers l'intestin perfusé.

(En collaboration avec M. le Professeur P. Carnot).

Soc. de Biologie, 12 juillet 1912.

13. Le lait sec dans l'alimentation du nourrisson.

(En collaboration avec MM. Aviragnet et Bloch Michel).

Soc. de Pédiatrie, 12 décembre 1912.

14. Contribution à l'étude des processus de défense de l'organisme. L'accoutumance.

Thèse de doctorat en médecine, Paris 1912.

— 1913 —

15. La Constipation habituelle du nourrisson

(En collaboration avec M. Edelmann).

La Gynécologie, janvier 1913.

16. Essais d'accoutumance à la spartéine.

Soc. de Biologie, t. LXXIV, p. 801, 19 avril 1913.

17. Etude sur la destruction in vitro du chlorhydrate de morphine par les organes d'animaux accoutumés et non accoutumés.

Soc. de Biologie, t. LXXIV, p. 895, 19 avril 1913.

18. Etude comparée sur la digestion tryptique du lait cru et du lait desséché par surchauffage.

(En collaboration avec MM. Aviragnet et Bloch-Michel).

Soc. de Biologie, t. LXXIV, p. 885, 19 avril 1913.

19. Etude sur l'élimination urinaire de la morphine injectée à l'animal neuf.

C. R. Ac. des Sc., 28 avril 1913.

20. **Lee pertee minérales par lee selles chez un nourrieson athrepsique.**

(En collaboration avec M. le professeur Marfan et M. Saint-Girons).

Soc. de Pédiatrie, novembre 1913.

— 1914 —

21. **Le réflexe oculo-cardiaque au coure de l'intoxication dipbtérique.**

(En collaboration avec MM. Avirağnet et Bouttier)

Soc. de Biologie, t. LXXVI, p. 771, 9 mai 1914.

— 1916 —

22 **Rôle de la eubetance minérale dans la nutrition normale et patbologique du nourrieeon.**

(En collaboration avec M. Delort).

Le Nourrisson, avril 1915, juillet 1916.

23. **Recherchee sur lee appareile deetinée à mesurer la teneion artérielle chez l'bomme.**

(En collaboration avec M. le professeur Marfan).

Annales de Médecine, t. III, n° 4, juillet-août 1916.

— 1917 —

24 **Réflexe oculo-cardiaque et états de shock.**

Réunion médico-chirurgicale de la IVe armée, octobre 1917.

25 **Recberches sur l'incoagulabilité du eang des hémothorax.**

(En collaboration avec M. Paychère).

Réunion médico-chirurgicale de la IVe armée, octobre 1917.

26 **Le réflexe oculo-cardiaque au cours des états de shock.**

Paris Médical, 1917.

— 1918 —

27. La constipation habituelle du nourrisson.

Le Nourrisson, janvier 1918, p. 1-21.

— 1919 —

28. Essai de traitement de l'hypothrepsie et de l'athrepsie par des injections sous-cutanées de leit de femme.

(En collaboration avec M. le professeur Marfan et M. Lemaire).

Soc. de Pédiatrie, 18 novembre 1919.

29. Recherches snr l'origine des selles de savon (selles mastic) chez le nourrisson.

(En collaboration evec M. Aviragnet).

Le Nourrisson 1919, p. 283.

— 1920 —

30. La leucocytose digestive chez le nourrisson normal.

(En collaboretion avec M. Banu).

Congrès de physiologie, Paris 1920.

31. La molécule albuminoïde dans le babeurre ; ses modificetions, sa digestibilité.

(En collaboration avec M. Paychère).

Soc. de Pédiatrie, 15 juin 1920.

— 1921 —

32. La leucocytose digestive au cours des diarrhées communes de l'enfance.

(En collaboration avec M. Banu).

Soc. de Biologie, t. LXXXIV, p. 453. 5 mars 1921.

33. Nouvel appareil de pneumographie.

Soc. de Biologie, t. XXXIV, p. 545, 19 mars 1921.

34. Recherches sur l'exhalation ds vapeur d'eau par le poumon chez le nourrisson sain et chez le nourrisson atteint de choléra infantile.

(En collaboration avec M. le Professeur Marfan).
Soc. de Pédiatrie, janvier 1922.

35. Considérations sur la leucocytose digestive du nourrisson.

Soc. de Pédiatrie, 19 avril 1921.

36. Leucopénie et hyperleucocytose chez le nourrisson, par ingestion de minimes quantités d'iode.

(En collaboration avec MM. Banu et Paychère).
Soc. de Biologie, t. LXXXV, p. 304, 9 juillet 1921.

37. Rechsrches sur les réductases des selles du nourrisson à l'état normal et à l'état pathologique.

(En collaboration avec M. le Professeur Marfan).
Soc. de Biologie, t. LXXXV, p. 295, 9 juillet 1921.

38. La leucocytose digestive chez le nourrisson.

(En collaboration avec MM. Banu et Paychère).
Paris Médical, 13 août 1921.

39. Mort rapide au cours d'une crise de vomissements avec acétonémie.

Soc. de Pédiatrie, 15 novembre 1921.

— 1922 —

40. Rechsrches sur la pathogénie du scléréme.

(En collaboration avec M. Banu).
Soc. de Pédiatrie , 25 avril 1922.

41. Le lait sec dans l'alimentation des enfants du premier âge sains ou malades.

(En collaboration avec M. Aviragnet.
Soc. de Pédiatrie, avril 1922. *Le Nourrisson*, 1922.

42. **Stabilisation du taux de la glycémie chez le chien durant le sommeil chloralosique.**
(En collaboration avec MM. Trias et Paychère).
Soc. de Biol. t. LXXXVI, p. 1078, 2 mai 1922.

43. **Absorption de l'adrénaline par voie digestive.**
(En collaboration avec MM. Trias et Paychère).
Soc. de Biol., t. LXXXVI, p. 1078, 20 mai 1922.

44. **Deux cas de maladie des vomissements habituels guéris par le traitement hydrargyriqus.**
Soc. de Pédiatrie, octobre 1922.

45. **Lésions glandulaires gastriques dans l'intoxication expérimentale par la pilocarpine et l'atropine-pilocarpine.**
(En collaboration avec M. Lemaire).
Soc. de Biologie, t. LXXXVII, p. 1186, 9 décembre 1922.

46. **Conditions optima d'absorption de l'adrénaline par voie digestive.**
(En collaboration avec M. Trias).
Soc. de Biologie, t. LXXXVII, p. 1189, 9 décemhre 1922.

— 1923 —

47. **Sur une nouvelle série d'hypnotiques, les aryldialcoylglycols.**
(En collaboration avec M. Tiffeneau).
J[l] de Pharmacie et de Chimie, 7 février 1923, t. 27, p. 145.
C. R. Acad. Sciences, t, 176, p. 1300; 7 mai 1923.

48. **A propos d'un cas de paralysie diphtérique.**
(En collaboration avec M. Prieur).
Soc. de Pédiatrie, 17 avril 1923.

49. **Recherches sur les transformations des pigments biliaires dans l'intsstin.**
Soc. de Pédiatrie, 17 avril 1923.

50. Recherchee eur l'action physiologique de l'Aldéhyde et de la Paraldéhyde éthyliques et eur leur répartition dane l'organisme.

Thèse Doctorat ès Sciences, 1923.

THÈSES DE DOCTORAT EN MÉDECINE EFFECTUÉES SOUS NOTRE DIRECTION

Dr André Lunaud. — Eeeaie de traitement opothérapique dee eczémas.

Thèse de Paris, 1922.

Dr A. Paychère. — Etude critique et expérimentele sur l'absorption de l'edrénaline par voie digestive.

Thèse de Paris, 1922.

(Médeille de Bronze).

Dr Paul Sollier. — Sur les varietione leucocytaires d'origine digestive chez l'enfant. (Etude de la phaee leucopénique).

Thèse de Paris, 1922.

Dr Th. Fraenkel. — Recherchee eur l'évolution des pigmente biliairee dans l'intestin du nourrieeon.

Thèse de Paris, 1923.

APERÇU GÉNÉRAL

La plupart de mes travaux se rapportent à la Pharmacologie, à la Chimie et à la Physiologie normale ou pathologique.

I. RECHERCHES PHARMACOLOGIQUES

ACCOUTUMANCE AUX ALCALOÏDES

Dès le moment où j'ai commencé à m'adonner à la recherche scientifique, mes travaux ont été orientés vers l'étude des intoxications par les alcaloïdes, et plus particulièrement des phénomènes d'accoutumance qui s'observent si fréquemment avec ces poisons. Ces recherches m'ont permis de démontrer, ainsi que l'opinion en avait déjà été exprimée, que l'accoutumance n'est point exclusivement un phénomène passif, dans lequel l'organisme perd toute faculté de réaction à l'égard d'un poison, mais qu'elle est, au moins pour une grande part, le résultat d'une exaltation de certains processus de défense, que les tissus vivants possèdent vis-à-vis des substances alcaloïdiques. L'accoutumance est ainsi une forme d'immunisation acquise dans laquelle l'organisme ne neutralise point le toxique par des anticorps spécifiques, comme il agit à l'égard des toxines, mais le neutralise par destruction ; ce pouvoir de destruction présentant d'ailleurs des caractères

de spécificité relativement étroits. — La destruction, dans le cas de l'accoutumance à la morphine que j'ai particulièrement étudié, s'effectue par oxydation. — J'ai pu déterminer, par des expérimentations in vitro et in vivo, et en utilisant une méthode de dosage rigoureuse que j'ai personnellement mise au point, la destinée de la morphine après son introduction dans l'économie et suivre les modifications qu'affecte son métabolisme au cours du développement des phénomènes d'accoutumance. Ces recherches m'ont conduit à des résultats particulièrement intéressants.

J'ai pu démontrer que les tissus d'un animal accoutumé à la morphine oxydent beaucoup plus activement cet alcaloïde que ceux d'un animal non accoutumé et que le pouvoir oxydant est directement proportionnel au degré d'accoutumance. L'oxydation apparaît donc comme un des plus actifs procédés de défense de l'organisme à l'égard de certains toxiques alcaloïdiques. Son rôle est d'autant plus efficace que l'alcaloïde considéré est plus facilement oxydable; j'ai pu mettre en outre nettement en évidence ce fait qu'il existe un rapport direct entre le degré d'oxydabilité de l'alcaloïde et la facilité, la rapidité, avec laquelle il est susceptible de créer l'accoutumance. L'organisme s'accoutume facilement à la morphine parce qu'elle est facilement oxydable, plus lentement à la diacétylmorphine qui exige une saponification préalable et il n'y a pas accoutumance à la méthyl ou à l'éthylmorphine difficilement oxydables. J'ai pu vérifier les mêmes faits pour d'autres alcaloïdes d'oxydabilités différentes, comme la strychnine ou la spartéine.

J'ai encore montré que tout phénomène qui active les processus d'oxydation dans l'organisme exalte les processus de défense à l'égard des alcaloïdes oxydables.

L'accoutumance aux alcaloïdes résulte donc, au moins pour une grande part, de l'exaltation des processus normaux

de défense de l'organisme ; elle est, par ailleurs, conditionnée par la constitution même des alcaloïdes considérés, l'accoutumance s'établissant d'autant plus aisément que leur oxydabilité est plus grande.

La nécessité où je me suis trouvé pour les recherches qui précèdent de connaître exactement la valeur des doses toxiques de certains alcaloïdes pour les diverses espèces animales utilisées au laboratoire m'a permis en outre d'apporter à cette occasion une contribution à nos connaissances sur la toxicité de la morphine et de certains de ses dérivés, de la stryehnine et de la spartéine.

ADRÉNALINE

La non-absorption de l'adrénaline par voie digestive a été admise par la plupart des pharmacologistes. Lorsque l'adrénaline, a-t on dit, pénètre dans la circulation générale, elle détermine, même aux doses les plus minimes, une élévation rapide et considérable de la pression artérielle ; or l'ingestion de doses relativement importantes ne provoque aucune modification analogue. D'autre part, l'adrénaline possède par voie d'injection une toxicité élevée ; au contraire, par la voie digestive, sa toxicité est pratiquement nulle.

L'expérimentation thérapeutique a conduit à des conclusions opposées et les cliniciens considèrent que l'adrénaline par voie d'ingestion donne des succès thérapeutiques. J'ai pu par mes recherches, apporter une réponse au problème que posaient ces opinions contraires.

J'ai montré que les expérimentations physiologiques sur lesquelles s'appuie la théorie de la non absorption étaient passibles de critiques importantes et n'avaient point la valeur

qu'on leur accordait. Abordant cette étude par une voie nouvelle, j'ai prouvé que l'adrénaline était absorbée par la muqueuse digestive, en montrant que l'ingestion de cette substance détermine une augmentation du sucre sanguin en tous points comparable à celle que réalise l'injection intraveineuse et que cette augmentation est proportionnelle aux quantités d'adrénaline ingérées.

Cette étude m'a conduit à rechercher l'ensemble des conditions optima pour lesquelles l'absorption de l'adrénaline est maxima, cette connaissance étant utile du point de vue de l'usage thérapeutique. Enfin, j'ai complété ces travaux par des recherches sur l'hyperglycémie déterminée par l'ingestion de l'adrénaline.

ALDÉHYDES ACYCLIQUES INFÉRIEURES

Les aldéhydes acycliques fournissent des dérivés particulièrement intéressants du point de vue physiologique et thérapeutique. Je me suis attaché à étudier comparativement l'action physiologique de l'aldéhyde acétique et de la paraldéhyde ainsi que celle de certaines aldéhydes supérieures.

Il était intéressant de comparer les actions physiologiques qu'exercent l'aldéhyde et la paraldéhyde, car si du point de vue chimique, ces deux substances se différencient grandement, il n'en reste pas moins que l'une est le polymère de l'autre, et qu'il y a intérêt à pouvoir juger des modifications qui sont apportées à l'action physiologique d'une aldéhyde par sa polymérisation, — ou, plus explicitement, par ce fait que l'oxygène de la fonction aldéhydique, s'engage pour assurer la soudure à une autre molécule dans deux liaisons différentes.

Parmi les diverses manifestations de leurs activités physiolo-

giques, les deux substances conservent un certain nombre de propriétés communes ; par contre, certaines modalités de cette activité s'opposent de façon complète. C'est ainsi que les modifications qu'elles déterminent sur l'appareil circulatoire, et en particulier sur la pression artérielle, sont inverses, l'aldéhyde étant vaso-constrictrice et hypertensive, la paraldéhyde déterminant au contraire des phénomènes d'hypotension.

L'action anesthésique que possèdent ces deux substances a particulièrement retenu mon attention, ce pouvoir ayant été nié par certains physiologistes. J'en ai déterminé rigoureusement la valeur, les diverses modalités, les conditions d'apparition.

La rupture qui s'effectue dans la fonction aldéhyde pour assurer dans la paraldéhyde la soudure avec une nouvelle molécule, exalte de façon remarquable, comme dans le cas du chloral, le pouvoir hypnotique, en même temps qu'elle diminue la toxicité ; des recherches comparatives, que j'ai effectuées à cet égard entre les deux substances, ont été des plus démonstratives.

RÉPARTITION DANS L'ORGANISME DE SUBSTANCES PHYSIOLOGIQUEMENT ACTIVES

La répartition d'une substance chimique entre les divers organes conditionne de façon étroite les modalités de son activité physiologique. Cette notion, relativement récente, a orienté les travaux des pharmacologistes vers l'étude de la répartition de substances physiologiquement actives entre les diverses parties constituantes de l'organisme. M. Nicloux a mis au point une méthode analytique permettant l'étude de la répartition de certains anesthésiques généraux et aussi de

l'alcool dans les tissus. J'ai pensé que cette technique devrait pouvoir s'appliquer au dosage des aldéhydes inférieures. De nombreux essais ont confirmé cette hypothèse et il m'a été possible, par cette méthode, de doser rigoureusement des quantités extrêmement minimes, de l'ordre du milligramme, d'aldéhyde ou de paraldéhyde, dans les tissus.

J'ai pu, de ce fait, poursuivre plus avant mes recherches sur l'action physiologique comparative de l'aldéhyde et de la paraldéhyde du point de vue particulier de leur fixation dans les tissus, en fonction de multiples facteurs ou conditions d'action. C'est ainsi que j'ai déterminé les rapports de fixation de chacun de ces corps entre les divers organes et plus particulièrement entre les divers tissus qui constituent le système nerveux central, en fonction de doses ou d'actions physiologiques différentes, telles que le développement des actions hypnotique, anesthésique ou toxique.

J'ai étudié par la même méthode la répartition comparée de ces deux substances en fonction des voies par lesquelles on assure leur pénétration dans l'organisme, leur élimination pulmonaire et urinaire ; ces recherches m'ont permis de poser des conclusions générales sur les conditions variées qui président à la répartition intertissulaire des substances chimiques introduites dans l'économie.

Une partie importante du travail, tant par ses résultats nouveaux que par les conclusions qu'elle a comportées, a été consacrée à l'étude des modifications que subit la répartition d'une substance, telle que la paraldéhyde, durant la période de son élimination hors de l'organisme. J'ai pu montrer que la répartition durant ce temps subit de multiples remaniements, conditionnés par les différences de constitution lipoïdique et aqueuse des divers tissus.

SYNTHÈSE DE NOUVEAUX HYPNOTIQUES

L'étude chimique et physiologique de tout un ensemble de glycols aliphatiques et cycliques, entreprise en collaboration avec M. Tiffeneau, nous a permis de montrer que, dans certains cas, la fonction glycol constitue un groupement fonctionnel doué de propriétés hypnotiques actives et ces travaux nous ont conduits à découvrir une nouvelle série d'hypnotiques, les aryldialcoylglycols. Ces corps répondent à la formule générale.

$$Ar - CHOH - COH.R.R'.$$

dans laquelle Ar est un radical cyclique quelconque tandis R et R' sont des radicaux acycliques.

La fonction glycol paraît être le groupement fonctionnel hypnotique, car ni les oxydes d'éthylène correspondants, ni les cétones alcools générateurs ne sont doués de propriétés analogues.

Nous avons, par la suite, étudié toute la série des dérivés homologues, et montré l'influence que peuvent exercer sur le pouvoir hypnotique de ces corps, les substitutions arylées ou alcoylées. Ces travaux nous ont conduits à l'obtention de produits possédant une activité hypnotique approchant celle du véronal.

Ces recherches, outre l'intérêt qu'elles présentent, par la découverte d'une série nouvelle de substances douées de propriétés hypnotiques, fait toujours important du point de vue pharmacologique, ont permis dans un ordre d'idées plus général et théorique, de confirmer ce que nous savons concernant l'influence des substitutions alcoylées, ou arylées ou le changement de position des radicaux pour l'exaltation du pouvoir hypnotique.

ALCALOIDES

J'ai poursuivi des recherches sur les rapports qui peuvent être établis entre les modalités de l'action physiologique qu'exercent certains alcaloïdes et les modifications histologiques qu'ils sont susceptibles de déterminer dans la structure intime des cellules, d'ordres divers, sur lesquelles portent leur action. Cette étude, systématiquement poursuivie, peut permettre, au moins pour certains alcaloïdes, de déterminer, ainsi que je l'ai pu faire dans le cas particulier de l'action qu'exerce la pilocarpine sur les glandes de la muqueuse stomacale, le point exact sur lequel porte l'atteinte de la substance, ainsi que les éléments cellulaires et les parties de la cellule qui sont par elle électivement modifiés.

***

En ce qui concerne les substances alcaloïdiques, j'ai contribué au cours de mes recherches à fixer les coëfficients de toxicité de certaines d'entre elles, pour les animaux habituellement utilisés au laboratoire et ceci particulièrement pour certains dérivés de la morphine, pour la strychnine et la spartéine. J'ai également étudié le métabolisme de la morphine dans l'organisme ainsi que les modalités de son élimination urinaire.

TRAVAUX DIVERS

L'étude de la glycémie et de ses variations, en fonction de certaines conditions expérimentales déterminées, est souvent chez le chien, rendue difficile par les variations spontanées du sucre sanguin qui surviennent chez cet animal. Ces variations

sont surtout d'origine émotive et thermogénétique. Les anesthésiques généraux, l'éther ou le chloroforme ne les suppriment pas, ils les augmentent. J'ai montré que le chloralose à dose suffisante assurait, tout le temps où durait son action, une stabilisation remarquable de la glycémie; stabilisation qui permet d'étudier, sans cause d'erreur appréciable venant du sujet, les modifications apportées à la glycémie par des conditions expérimentales déterminées.

*
* *

L'étude des modifications leucocytaires que détermine l'ingestion de l'iode, m'a permis de montrer que cette substance exerce, par voie digestive, même aux doses les plus minimes de l'ordre d'une fraction de milligramme, une action extrêmement marquée sur la répartition des éléments blancs du sang, en particulier sur les polynucléaires neutrophiles; ces éléments sont attirés vers l'intestin par l'action chimiotactique positive qu'exerce ce métalloïde; il en résulte une leucopénie périphérique extrêmement marquée. Le fait qu'une action aussi manifeste peut être déterminée par des doses particulièrement minimes, montre que certaines des actions thérapeutiques qui sont recherchées par l'emploi de cette substance, devraient vraisemblablement pouvoir être obtenues pour des doses notablement inférieures à celles qu'on utilise généralement.

II. RECHERCHES DE CHIMIE PURE

Les recherches de chimie pure que j'ai entreprises, en collaboration avec M. Tiffeneau, concernent la classique transposition hydrobenzoïnique, qui consiste comme on sait dans la

transformation, par déshydratation, du diphénylglycol symétrique en diphénylacétaldéhyde dissymétrique, par suite de la migration d'un radical phényle.

$$C^6H^5 - CHOH - CHOH - C^6H^5 \xrightarrow{H^2O} \begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix} > CH - CHO.$$

L'étude des alcoylhydrobenzoïnes, c'est-à-dire des homologues de l'hydrobenzoïne, nous a permis de fixer le mécanisme de cette curieuse transposition. Après avoir éliminé les diverses hypothèses, nous avons adopté le schéma de migration suivant :

$$C^6H^5 - \underset{R}{C}OH - CHOH - C^6H^5 \longrightarrow \begin{matrix} C^6H^5 \\ R \end{matrix} > C - \underset{O}{CH} - C^6H^5 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \\ R \end{matrix} > C - CHO.$$

Des idées théoriques nous ont conduits à mettre en évidence la même réaction transpositrice dans le cas des glycols appartenant à une série voisine, et qui ne sont plus des dérivés immédiats de l'hydrobenzoïne. Ces dérivés appartiennent au groupe des aryldialcoylglycols. Nous avons constaté que le phényldiméthylglycol et le phényldiéthylglycol se transforment par déshydratation sous l'action des acides dilués en aldéhydes trisubstituées.

$$\begin{matrix} R \\ R \end{matrix} > COH - CHOH - C^6H^5 \longrightarrow \begin{matrix} R \\ R \end{matrix} > C - \underset{O}{CH} - C^6H^5 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \begin{matrix} C^6H^5 \\ R \\ R \end{matrix} > C - CHO.$$

L'étude de ces glycols présente un certain intérêt thérapeutique, les corps de cette série étant, ainsi que nous l'avons signalé dans la partie pharmacologique de cet exposé, doués de propriétés hypnotiques.

III. RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES

Mes fonctions successives dans les hôpitaux ont orienté mes recherches physiologiques vers la physiologie clinique normale ou pathologique, et dans cet ordre d'idées, j'ai abordé les sujets les plus divers. Je n'envisagerai dans ce court aperçu que les plus importants des travaux que j'ai publiés à cet égard.

CIRCULATION ET SANG

J'ai en collaboration avec M. le Professeur Marfan, poursuivi des recherches comparatives dans le but de déterminer la valeur respective des divers appareils en usage pour la mesure de la pression artérielle chez l'homme. Il existe trois catégories d'instruments, l'appareil de Potain, les appareils du type Riva-Rocci, enfin l'oscillomètre de Pachon. L'appareil de Potain, est susceptible de fournir pour la tension maxima des résultats satisfaisants, à condition de se conformer pour son usage à certaines règles précises que nous avons formulées. Nos recherches nous ont montré que les divers appareils fournissent des chiffres très variables pour la tension artérielle maxima, presque identiques au contraire pour la minima. Nous avons été les premiers à établir que les appareils du type Riva-Rocci fournissent des chiffres de pression maxima toujours inférieurs à ceux obtenus avec d'autres types d'instruments, les chiffres que donne l'oscillomètre étant toujours plus élevés d'environ 3 à 4^cm^ de Hg. Nous avons montré également que les chiffres fournis par les appareils du genre Riva-Rocci

sont plus près de la valeur réelle de la pression artérielle maxima que ceux fournis par la méthode oscillatoire. Ces recherches complétées par de nombreuses considérations et expérimentations critiques nous ont conduit par ailleurs, à déterminer de façon rigoureuse les valeurs moyennes des pressions maxima et minima chez l'homme sain.

***

Mes recherches sur le sang ont surtout été consacrées à l'étude de la leucopénie et de l'hyperleucocytose digestives. Une part de ces recherches a été publiée avant les importants travaux de M. le Professeur Widal sur la leucopénie hémoclasique digestive, signe d'insuffisance hépatique. Depuis ce moment, l'étude de cette question est devenue d'actualité. J'ai étudié la leucopénie et la leucocytose digestives chez le nourrisson, sujet particulièrement favorable à de telles recherches, et j'ai décrit (Congrès de Physiologie, 1921), les variations que subit normalement ce phénomène durant la digestion, enfin j'ai essayé de déterminer les causes qui sont à son origine. Ces causes ont été spécialement étudiées dans la thèse d'un de mes élèves, le Dr Sollier.

RESPIRATION

L'étude graphique des mouvements respiratoires en clinique n'est qu'exceptionnellement réalisée. J'ai fait construire, pour poursuivre des recherches à cet égard, un pneumographe d'un modèle nouveau, ayant l'avantage d'inscrire la résultante du déplacement d'un important segment thoracique, de donner un tracé positif, inscrivant soit la résultante totale

de l'ampliation thoracique ou, séparément celle de chaque bémithorax.

∴

En collaboration avec M. le Professeur Marfan, j'ai entrepris l'étude des pertes d'eau par voie pulmonaire chez l'enfant normal, travail qui a été complété par des recherches identiques chez des enfants présentant des troubles graves des échanges squeux, comme il s'en observe au cours du choléra infsntile. Ces recherches ont été poursuivies avec un appareil spécial permettant de doser l'eau exhalée par voie pulmonaire. Le poumon constitue cbez l'enfant une voie importante d'élimination d'eau, dont l'activité varie avec l'âge, en fonction de certains facteurs que nous avons essayé de déterminer.

DIGESTION

Mes recherches sur la digestion ont été de physiologie normsle, mais plus psrticulièrement de physiologie pathologique.

En collaboration avec M. le Profr. Carnot, j'ai étudié par la perfusion et l'histochimie, l'absorption des savons par l'épitbélium intestinal, et fournit des preuves certaines de cette absorption.

Par ailleurs les problèmes que pose l'alimentation des enfants du premier âge m'a particulièrement intéressé. J'ai démontré que le chauffage diminue la toxicité que l'albumine d'un lait tient de son caractère d'hétérogénéité, et qu'en plus il sugmente la digestibilité de la caséine. Dans le même ordre de recherches, j'ai étudié la digestibilité des albuminoïdes lactés ayant subi l'action de la fermentation lactique.

∴

Les transformations subies par les pigments biliaires dans l'intestin peuvent être étudiées plus aisément chez l'enfant du premier âge que chez l'adulte. J'ai recherché si les transformations subies par la bilirubine pouvaient être expliquées par la présence dans l'intestin de ferments oxydants ou réducteurs. J'ai montré que les oxydases ne semblent point intervenir pour provoquer l'oxydation de la bilirubine ; cette oxydation, lorsqu'elle survient (diarrhée verte), tient à l'oxydation spontanée de la bilirubine, qui s'effectue facilement en présence de traces d'oxygène ; par contre les réductases semblent jouer un rôle actif dans les phénomènes de réduction du pigment biliaire. Elles reconnaissent une origine microbienne, qui relève surtout du développement des espèces protéolytiques, les sucs intestinaux ne contribuant pas à la production de ces ferments.

NUTRITION

Les substances minérales jouent un rôle biologique considérable durant les premières années de la vie. Au cours d'un travail d'ensemble sur le métabolisme minérale dans la nutrition normale et pathologique des enfants du premier âge, j'ai rapporté les résultats que j'ai obtenus des expérimentations poursuivies à cet égard pendant quatre ans. J'ai étudié particulièrement l'absorption et la rétention des substances minérales, et fixé plus particulièrement les coefficients d'absorption et de résorption du phosphore et de la chaux durant la croissance.

Dans le même ordre d'idées, j'ai poursuivi, en collaboration avec MM. Marfan et Saint-Girons, l'étude du métabolisme minéral au cours de certains états de dénutrition rapide tels que l'athrepsie.

Un trouble important de la nutrition à l'étude duquel je me suis également intéressé est le sclérème, affection très particulière dont la pathogénie reste encore inconnue. J'ai montré que les théories en cours étaient sans valeur, et fourni quelques données nouvelles susceptibles d'éclairer, pour une part la pathogénie de cette curieuse affection.

*
* *

Ce rapide aperçu est l'image réduite des diverses étapes de ma carrière scientifique.

J'ai commencé celle-ci par un séjour de quatre ans à l'Institut Pasteur, au laboratoire de M. le Professeur Gabriel Bertrand et c'est ce maître incomparable qui a dirigé mes premiers essais dans la voie des recherches chimiques. Puis, j'ai consacré ensuite quatre nouvelles années à l'étude de la chimie pure, sous l'éminente direction de M. le Professeur agrégé Tiffeneau qui a bien voulu m'associer à ses recherches théoriques et synthétiques. C'est dès ce moment, il y a quinze ans, que mon activité s'est dirigée vers les recherches pharmacodynamiques et que j'ai publié mes premiers travaux puis peu de temps après ma Thèse sur l'Accoutumance. A cette époque je fus nommé Chef de laboratoire de la Faculté à l'Hôpital des Enfants malades, mais, l'orientation de ma carrière scientifique vers la Pharmacodynamie, me fit obtenir en outre la fonction de Préparateur au Laboratoire de Recherches Thérapeutiques de la Faculté. Jusqu'en 1914 j'ai poursuivi concurremment des travaux d'ordre thérapeutique et pharmacodynamique ainsi que des recherches de physiologie clinique.

Depuis la guerre, mon maître, M. le Professeur A. B. Marfan m'a confié la direction de son laboratoire de recherches et M. le Professeur Ch. Richet m'a fait l'honneur de m'accorder une place dans son laboratoire.

EXPOSÉ ANALYTIQUE

I. PHARMACOLOGIE

I. ACCOUTUMANCE AUX ALCALOIDES

Contribution à l'étude des processus de défense de l'organisme. L'Accoutumance.

Thèse de Doctorat en Médecine 1912.

Prétendus antidotes d'alcaloïdes et antitoxines artificielles.

Bulletin des Sc. Pharmacologiques, n° 2, 1908.

Bulletin de Thérapeutique, n° 8, 1908.

Etude sur la destruction in vitro du chlorhydrate de morphine par les organes d'animaux accoutumés et non accoutumés.

Soc. de Biologie, t. LXXIV, page 895, 26 avril 1913.

Essai d'accoutumance à la spartéine.

Soc. de Biologie, t. LXXIV, p. 801, 19 avril 1913.

Etude sur l'élimination urinaire de la morphine injectée à l'animal neuf.

C. R. Ac. des Sc., Séance du 27 avril 1913.

On admet qu'il existe deux types d'immunité, l'immunité antimicrobienne et l'immunité antitoxique, cette dernière considérée comme s'exerçant uniquement à l'égard des poisons toxiniques, de nature colloïdale. Les poisons cristalloïdes ne seraient susceptibles de déterminer aucune immunité acquise comparable. Or cependant, il y a une analogie des plus mani-

feste entre les phénomènes qui se développent durant l'immunisation qu'on réalise sur le cheval par injections répétées et progressives de toxine diphtérique, et ceux qu'on observe chez un animal, qui reçoit quotidiennement des injections de plus en plus importantes de morphine. Dans les deux cas on obtient le même résultat : les animaux supportent des doses plusieurs fois mortelles de toxine ou d'alcaloïde. Or, dans le premier cas, on admet qu'il y a immunisation, dans le second, on considère qu'il y a eu accoutumance. Dans le premier cas, l'animal est en état de défense active, dans le second, il subit le poison, s'y habitue.

Je me suis proposé de rechercher, si au développement des phénomènes d'accoutumance, ne correspondaient point dans l'organisme l'apparition de propriétés nouvelles, assimilables en faits à des réactions de défense. Pour solutionner cette question, j'ai étudié comparativement, par des méthodes rigoureuses, que j'exposerai ci-dessous, le sort que subit la morphine dans l'organisme des animaux non accoutumés et accoutumés et j'ai complété ces recherches par des travaux complémentaires sur l'accoutumance à quelques autres alcaloïdes destinés à confirmer les conclusions et la théorie explicative de l'accoutumance que j'ai cru devoir adopter.

Dans la première partie de ce travail, j'ai étudié et décrit le phénomène de l'accoutumance à la morphine chez le chien, ses conditions optima d'apparition, ses modalités ; en possession de ces données préliminaires, j'ai abordé l'étude du métabolisme de la morphine.

Méthode de dosage de la morphine et de l'oxymorphine dans les humeurs et tissus. — Après avoir fait la critique des méthodes les plus habituellement employées (Stas. Sorgessen etc.) j'ai exposé la technique que j'ai adoptée (Méthode générale de Gabriel Bertrand). La morphine est précipitée des extraits

d'organes ou des urines où elle se trouve, par l'acide silico-tungstique en milieu acidifié par HCl. Le précipité de silico-tungstate d'alcaloïde formé, après lavages, est traité par CO^3Na^2. L'alcaloïde ainsi régénéré à l'état de base, est extrait par l'alcool amylique ammoniacal, les alcools d'épuisement réunis sont distillés dans le vide et on obtient un résidu constitué par l'alcaloïde cherché.

Pour séparer la morphine de l'oxymorphine, j'ai employé la méthode de Bougault basée sur la solubilité différente des tartrates de ces deux bases. Cette méthode est rapide, exacte et permet de retrouver, jusqu'à des doses de 0 gr. 003 de morphine dans 250 cc. d'urines.

Sort de la morphine chez l'animal neuf. — J'ai montré que dans le cas d'injections à faibles doses, la morphine était en partie détruite, en partie éliminée, que l'élimination urinaire niée par certains auteurs, existait dans tous les cas, mais pouvait être très faible. J'ai prouvé que pour les injections à doses élevées, l'élimination urinaire prenait une importance notable, que la morphine se trouvait éliminée à l'état d'alcaloïde en nature, et à l'état d'oxymorphine. J'ai cherché à établir le rapport entre le taux de la morphine totale excrétée (4 o/o de la morphine injectée en 72 heures) et le taux de morphine excrétée à l'état d'oxymorphine. Je n'ai pu fixer de rapport exact, les quantités d'oxymorphine excrétées étant trop faibles pour être dosées.

Sort de la morphine chez l'animal accoutumé. — Dans ce cas l'élimination urinaire est constante et j'ai pu déterminer le rapport de l'oxymorphine à la morphine totale excrétée. Ce rapport est beaucoup plus élevé que chez l'animal non accoutumé, il augmente avec le développement de l'accoutumance, il y a donc un rapport direct entre les modalités de

ce phénomène et l'exagération des processus d'oxydation à l'égard de l'alcaloïde en cause.

Expériences in vitro. — Les expériences in vivo, ayant montré que l'organisme accoutumé a le pouvoir d'oxyder plus activement la morphine que l'organisme neuf, j'ai cherché à vérifier cette donnée par des expériences in vitro. J'ai pu démontrer ainsi que cet alcaloïde était plus abondamment détruit par les extraits d'organes d'animaux accoutumés, que par ceux d'animaux neufs et que par ailleurs cette destruction était d'autant plus active que l'accoutumance était plus parfaite : c'est ainsi que 100 grammes du foie d'un chien habitué à recevoir 0 gr. 50 de chlorhydrate de morphine par jour détruisent après un séjour de 7 à 8 heures à l'étuve à 37°, 0 gr. 10 de morphine et que 100 grammes de foie d'un animal supportant journellement 1 gr. 20 à 1 gr. 50 d'alcaloïde peuvent dans les mêmes conditions en détruire 0 gr. 25 et même 0 gr. 30.

Étude de l'accoutumance à quelques dérivés de la morphine. — Les différences de constitution chimique étant susceptibles de faire varier la facilité de l'oxydation, j'ai tenté, pour juger si l'accoutumance était bien conditionnée pour une part par ce phénomène, de provoquer l'accoutumance pour des dérivés de la morphine moins oxydables qu'elle ne l'est elle-même. J'ai expérimenté sur la méthylmorphine, l'éthylmorphine et l'acétylmorphine.

J'ai vérifié ce fait que la méthyl et l'éthylmorphine ne provoquent pas d'accoutumance, fait conforme à ce que je prévoyais, les oxhydriles alcooliques ou phénoliques étant bloqués par une éthérification, l'oxydation ne peut s'effectuer que difficilement, l'organisme ne peut s'y entraîner et l'accoutumance ne se développe point. Il n'en est point de même pour l'acétyl-

morphine, qui provoque une accoutumance relative, ceci tenant à ce qu'elle est plus facilement saponifiable que les dérivés méthylés ou éthylés.

Essais d'accoutumance à la spartéine et à la strychnine. — J'ai essayé d'accoutumer des animaux à des alcaloïdes autres que ceux de la série morphinique et de moins en moins oxydables. Je me suis adressé à la strychnine peu oxydable et à la spartéine d'oxydation difficile. Comme la théorie permettait de le supposer, on peut déterminer une légère accoutumance à la strychnine ; pour la spartéine, il ne s'en crée aucune.

Accoutumance rapide par exagération des processus d'oxydation. — Si l'accoutumance à certains alcaloïdes relève d'un entraînement acquis par l'organisme à détruire ces substances par oxydation, j'ai pensé qu'en exaltant artificiellement, durant le développement du phénomène, les processus organiques d'oxydation, on devrait précipiter le résultat et créer l'accoutumance beaucoup plus rapidement. C'est ce qui s'est trouvé confirmé. Si on injecte au même animal, en des endroits différents, de la morphine et un métal peroxydable à l'état colloïdal ou salin, tel que le manganèse, l'accoutumance se crée beaucoup plus vite, on peut même observer ce fait que l'injection de chlorure de manganèse peut protéger un animal contre plusieurs doses toxiques de morphine.

L'ensemble de ces recherches montre que l'accoutumance est au moins pour une part l'expression d'un acte de défense de l'organisme et mérite à ce point de vue d'être considérée comme une forme spéciale de l'immunité acquise.

II. ACTION PHYSIOLOGIQUE DES ALDÉHYDES ACYCLIQUES INFÉRIEURES ET DE LA PARALDÉHYDE

ACTION PHYSIOLOGIQUE DES ALDÉHYDES ACYCLIQUES INFÉRIEURES

In Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1923.

J'ai étudié particulièrement l'action physiologique de l'aldéhyde éthylique, j'ai complété cette étude par quelques recherches sur plusieurs aldéhydes de poids moléculaires plus élevés. L'aldéhyde éthylique avait donné lieu à de nombreux travaux thérapeutiques au début du XIX[e] siècle, depuis elle était tombée dans l'oubli. J'ai étudié la toxicité et les actions qu'exerce cette substance sur les divers appareils, ainsi que son élimination pulmonaire.

1° ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE. — $CH^3 - C \begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow H \end{smallmatrix}$.

Toxicité. — L'action toxique de tous les corps de cette série s'exerce sur le système nerveux et par voie réflexe sur la respiration.

Si on injecte rapidement une faible quantité d'aldéhyde à un animal, la mort survient aussitôt par syncope respiratoire. Si on réalise l'injection ménagée d'une dose plus considérable, l'arrêt respiratoire survient encore, mais dans ce cas par paralysie bulbaire.

Le tableau suivant indique les coefficients de toxicité de l'aldéhyde pour les divers animaux de laboratoire.

	Dose par kilog d'animal déterminant la mort rapide par syncope respiratoire.	Dose par kilog d'animal déterminant la mort par paralysie bulbaire.
Grenouille . .		o gr. 85
Souris . . .		1 gr. 75
Cobaye. . .		1 gr. 20
Lapin . . .		1 gr.
Chien . . .	o gr. 14 à o gr. 16	o gr. 42

Action hypnoanesthésique. — Cette action est générale pour les aldéhydes acycliques inférieures, mais très différente pour chacune d'elles, ceci résultant des différences de leurs solubilités; l'aldéhyde éthylique possède le pouvoir le plus élevé.

La phase d'excitation est très marquée, accompagnée de troubles respiratoires; le sommeil survient brutalement, accompagné d'une anesthésie totale, avec disparition de tous les réflexes; les deux phénomènes ne peuvent être dissociés. La zone maniable de cette substance est extrêmement étroite, le moindre apport un peu important, détermine des accidents respiratoires mortels. On ne peut fixer la grandeur des doses d'action hypnotique et d'action anesthésique ; il n'existe qu'une seule dose hypnoanesthésique, elle est chez le chien par voie d'injection intraveineuse d'environ o gr. 18 par kilog, elle est notablement plus élevée pour les petits animaux de laboratoire.

Action respiratoire. — Le point de départ du réflexe d'inhibition qui détermine l'arrêt respiratoire du début de l'action de l'aldéhyde éthylique doit être localisé vraisemblablement dans le parenchyme pulmonaire, la section du vague ou l'atropinisation supprimant la syncope respiratoire ; cette syncope se produit en inspiration forcée. L'arrêt par paralysie bulbaire se produit le plus souvent au contraire en expiration, la vagotomie, l'atropinisation sont sans effet sur son apparition. (Graphique pages 40 et 42).

Réduction 1/3.



R = Respiration — Pneumographe de Verdin. — Syncope respiratoire mortelle.
P = Pression carotidienne.
T = Temps en secondes.

Chien 18 kilogs. — A' Injection intraveineuse d'aldéhyde éthylique.
0 gr. 30 par kilog.

Lorsque l'action hypnoanesthésique est réalisée, les terminaisons du vague cessant de percevoir dans le poumon l'action irritante de l'aldéhyde et le centre respiratoire ayant perdu de son excitabilité. la respiration se régularise.

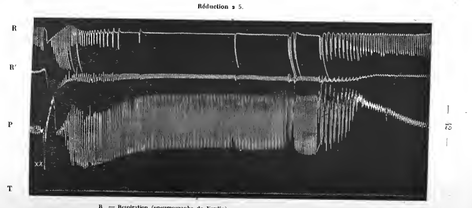
Action circulatoire. — L'action de l'éthanal sur le cœur ne peut être étudiée que sur l'animal protégé par la respiration artificielle des accidents respiratoires.

Une dose de o gr. 30 par kilog détermine chez le chien la fibrillation des oreillettes et le ralentissement cardiaque. La fibrillation ventriculaire toujours mortelle ne s'observe que pour des doses élevées, ogr. 70, o gr. 75. La dose mortelle est pour le cœur, qui est particulièrement résistant, deux fois supérieure à la dose mortelle respiratoire.

La pression artérielle subit des variations inverses de celles que déterminent la plupart des dérivés de l'aldéhyde (Chloral, Paraldéhyde). Une dose très faible produit une chute légère de la pression carotidienne (graphique page 42), suivie aussitôt d'une hypertension marquée. La chute initiale est due à une vasodilatation transitoire, vraisemblablement d'origine centrale. L'élévation m'a parue être purement d'origine périphérique (vérification oncographique sur organe isolé).

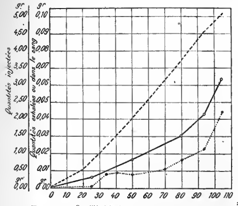
Élimination pulmonaire. — Cette étude, poursuivie chez le chien à l'aide d'un dispositif spécial, à montré que l'exhalation pulmonaire de l'aldéhyde est relativement minime, elle ne représente en 1 h. 30 à 2 heures que 1 o/o de la dose injectée. Cette faible exhalation étonne en raison des caractères de volatilité de la substance, mais ce fait m'a permis d'établir que l'exhalation est conditionnée par un ensemble d'autres facteurs et surtout par la solubilité dans les milieux aqueux ou lipoïdiques de l'organisme. J'ai complété cette étude par des recherches sur la valeur des rapports existants entre les quantités d'aldéhyde

Réduction à 5.



R = Respiration (pneumographe de Verdin).
R′ = Rein.
P = Pression artérielle. La ligne de temps T indique le zéro du manomètre.
T = Temps en secondes.
Chien : 19 kg. 500. — Injection intraveineuse d'aldéhyde éthylique. 0 gr. 20 par kilog. — Arrêts respiratoires en inspiration forcée. — Grandes oscillations de P. A. liées aux contractions énergiques de défense du cœur.

injectées, les quantités exhalées et les quantités présentes à ces mêmes moments dans le sang artériel. Le graphique ci-dessous exprime les résultats de l'une des expériences réalisées.



Graphique représentant comparativement la vitesse de l'injection intraveineuse de l'aldéhyde éthylique, le rythme de l'élimination pulmonaire durant le même temps, ainsi que le taux de l'aldéhyde contenu dans le sang artériel.

2° ALDÉHYDE PROPYLIQUE. — $CH^2 - CH^2 - C \begin{matrix} = O \\ \diagdown H \end{matrix}$.

ALDÉHYDE BUTYLIQUE. — $CH^3 - CH^2 - CH^2 - C \begin{matrix} = O \\ \diagdown H \end{matrix}$.

ALDÉHYDE VALÉRIQUE. — $CH^3 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - C \begin{matrix} = O \\ \diagdown H \end{matrix}$.

Ces aldéhydes exercent des actions physiologiques comparables dans l'ensemble à celles de l'aldéhyde éthylique. L'action hypnoanesthésique est celle qui subit les différences

les plus marquées, elle s'atténue avec l'élévation des poids moléculaires et devient nulle pour le terme en C^5. J'ai fixé comparativement ces valeurs ainsi que la grandeur des doses toxiques.

Doses hypnotiques des aldéhydes acycliques inférieures par kilog d'animal.

	Cobaye Injection int. péritonéale	Chien Injection intraveineuse
	—	—
Aldéhyde éthylique . .	0 gr. 90	0 gr. 40
— *propylique*. .	0 gr. 92	0 gr. 68
— *butylique* . .	0 gr. 98	1 gr. 05
— *valérique* . .	2 gr.	

ACTION PHYSIOLOGIQUE DES DÉRIVÉS DE CONDENSATION SIMPLE DES ALDÉHYDES ACYCLIQUES INFÉRIEURES

In Thèse de Doctorat ès Sciences. Paris 1923.

J'ai, dans le but, de déterminer les modifications que la condensation simple avec union par l'atome d'oxygène, apporte aux modalités de l'action physiologique des aldéhydes, étudié, la paraldéhyde et une substance d'un poids moléculaire plus élevé, le parapropanal.

PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE. — $CH^3 - \overset{H}{C} \;\; \overset{O}{} \;\; \overset{H}{C} - CH^3$ (cycle : O, O, $H-C-CH^3$)

Cette substance a donné lieu à de nombreuses recherches, toutefois aucun travail physiologique systématique sur ce sujet, n'avait encore était entrepris; aussi ai-je pu compléter par cette étude des données antérieures insuffisantes.

Toxicité. — La paraldéhyde, comme l'aldéhyde, détermine la mort par action respiratoire, mais sa toxicité est notablement plus faible.

J'ai déterminé les doses de paraldéhyde qui chez le chien, par voie intra-veineuse, injection sous-cutanée ou ingestion provoquent la mort, soit par syncope soit par paralysie respiratoire. Chez l'animal soumis à la respiration artificielle, j'ai fixé la dose déterminant la mort par arrêt cardiaque. Cette dose est considérable : 4 à 5 grammes par kilog, elle est 6 à 7 fois moiodre que celle que j'ai indiquée pour l'aldéhyde. Ce fait prouve l'action désintoxiquante que la condensation exerce sur la molécule aldéhydique. Il montre par ailleurs, que la paraldéhyde exerce sur le cœur une action beaucoup moins nocive qu'un autre dérivé de l'aldéhyde cependant assez proche : le chloral.

J'ai complété cette étude par des recherches sur la toxicité de la paraldéhyde pour les divers animaux de laboratoire.

Action hypnotique et anesthésique. — Les pouvoirs hypnotique et anesthésique constituent les dominantes de l'action physiologique que la paraldéhyde exerce sur le système nerveux, ils ont été étudiés sur l'homme et les animaux au cours de nombreux travaux thérapeutiques. Ces deux actions peuvent être, suivant les doses, déterminées isolément, ce qui ne se peut pour les aldéhydes. L'action anesthésique de la paraldéhyde a été niée par certains physiologistes, j'ai contribué à démontrer expérimentalement qu'elle ne peut être mise en doute. J'ai fixé les doses déterminant par des voies de pénétration diverses l'une et l'autre de ces actions chez les animaux de laboratoire (tableau page 46).

Action circulatoire. — Aux doses hypnotiques la paraldéhyde ralentit le cœur, les doses très élevées déterminent des arrêts

Doses hypnotiques et anesthésiques de paraldéhyde éthylique pour diverses espèces animales.

Animal	Dose déterminant un sommeil léger (par kilog d'animal)	Dose déterminant un sommeil profond (par kilog d'animal)	Dose anesthésique (par kilog d'animal)	Dose toxique (par kilog d'animal)
		I. — Injection dans les sacs lymphatiques.		
Grenouille	0 gr. 70 *0mM,0053*	1 gramme *0mM,0075*	1 gr. 25 *0mM,0094*	5 gr. 25 *0mM,039*
		II. — Injection sous-cutanée.		
Souris	1 gramme - 1 gr. 15 *0mM,0075-0mM,0087*	1 gr. 15 - 1 gr. 30 *0mM,0087-0mM,0098*	1 gr. 40 - 1 gr. 60 *0mM,0106-0mM,0121*	2 gr. 25 *0mM,017*
Cobaye	0 gr. 50 *0mM,0037*	0 gr. 70 - 0 gr. 80 *0mM,0053-0mM,006*	1 gramme *0mM,0075*	1 gr. 60 *0mM,0121*
Lapin	0 gr. 75 *0mM,0056*	1 gr. 30 *0mM,0098*	1 gr. 50 *0mM,0113*	1 gr. 85 - 2 grammes *0mM,014-0mM,0151*
Chien	0 gr. 50 - 0 gr. 60 *0mM,0037-0mM,0045*	0 gr. 70 *0mM,0053*	1 gramme *0mM,0075*	2 grammes *0mM,0151*
		III. — Injection intraveineuse.		
Chien	0 gr. 30 *0mM,0022*	0 gr. 60 - 0 gr. 70 *0mM,0045-0mM,0053*	1 gr. 10 - 1 gr. 50 *0mM,0083-0mM,0113*	2 grammes - 2 gr. 29 *0mM,0151-0mM,0249*
Lapin	0 gr. 30 *0mM,0022*	0 gr. 50 *0mM,0037*	0 gr. 85 *0mM,0064*	1 gr. 40 - 1 gr. 50 *0mM,0106-0mM,0113*
		IV. — Injection intrapéritonéale.		
Lapin	0 gr. 40 - 0 gr. 45 *0mM,003 0mM,0034*	0 gr. 60 - 0 gr. 90 *0mM,0045-0mM,0068*	1 gramme - 1 gr. 50 *0mM,0075-0mM,0113*	1 gr. 80 *0mM,0136*
		V. — Ingestion.		
Lapin	0 gr. 40 *0mM,003*	0 gr. 70 *0mM,0053*	1 gr. 50 - 1 gr. 70 *0mM,0113-0mM,0128*	3 gr. 60 *0mM,0272*
Chien	0 gr. 40 - 0 gr. 50 *0mM,003-0mM,0037*	0 gr. 76 - 0 gr. 78 *0mM,0057-0mM,0059*	1 gr. 35 - 1 gr. 50 *0mM,0102-0mM,0113*	2 gr. 10 - 2 gr. 50 *0mM,0159-0mM,0189*

Les chiffres en italique indiquent les quantités en millimolécules-grammes.

diastoliques prolongés. Ce phénomène n'est pas influencé par l'atropine. L'action doit s'exercer sur le système nerveux intrinsèque du cœur, elle est moins nocive que celle exercée par le chloral. Contrairement à ce qui a été admis (Cervello-Quinquaud) la paraldéhyde même à doses faibles abaisse la tension; à doses élevées l'action est très marquée, j'ai démontré en augmentant préalablement l'excitabilité des centres vaso-moteurs médullaires par la strychnine (Graphique : Chien *Tacite*) qu'elle était due à des phénomènes de vaso dilatation d'origine périphérique.

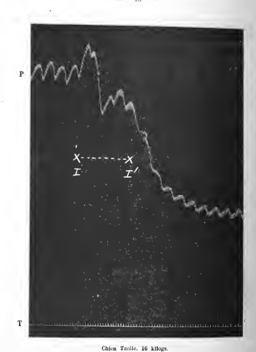
III. RECHERCHES SUR LA RÉPARTITION DE CERTAINES SUBSTANCES CHIMIQUES DANS L'ORGANISME

In thèse de Doctorat ès Sciences, .1923.

Les recherches sur la répartition entre les tissus et organes des substances physiologiquement actives, sont à la base de toute étude sur les modifications physico-chimiques, qu'entraînent l'action de ces substances. Poursuivant mes recherches sur les substances de la série aldéhydique, j'ai montré que la technique proposée par M. Nicloux pour le dosage de l'alcool dans l'organisme pouvait leur être appliquée et ceci m'a permis de déterminer les conditions de répartition intertissulaire de l'aldéhyde éthylique et de la paraldéhyde.

RÉPARTITION DE L'ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE

Méthode de dosage de l'aldéhyde dans les tissus et organes. — La méthode de M. Nicloux pour le dosage de l'alcool (Réduc-



Chien *Tacite*, 16 kilogs.

P = Pression carotidienne
T = Ligne des temps indiquant le zéro du manomètre.
II′ = Injection intraveineuse de paraldéhyde.

Injection intraveineuse. — Sulfate de strychnine = 0 gr 005 — (0 gr. 00031 par kilog d'animal 20′ avant l'injection de paraldéhyde.

Injection intraveineuse. — Paraldéhyde = 8 gr. (0 gr. 50 par kilog d'animal).

tion de $Cr^2O^7K^2$ en milieu sulfurique) a été appliquée sans changement notable au dosage de l'aldéhyde et de la paraldéhyde. De nombreuses expériences de contrôle ont montré que la sensibilité de la méthode était à l'égard de l'aldéhyde comparable à celle qu'elle possède pour l'alcool. Cette technique ne peut cependant être appliquée au dosage des aldéhydes possédant plus de 3 atomes de carbone.

Répartition dans les tissus. — J'ai étudié les variations de la concentration sanguine en aldéhyde, durant le temps qui suit une injection intraveineuse de cette substance et montré qu'elle disparaissait très rapidement du sang, non par exhalation pulmonaire, mais par fixation tissulaire. J'ai déterminé également les quantités d'aldéhyde fixées par les divers organes, en fonction de doses progressivement croissantes.

I. Injection intraveineuse de faibles quantités
(0 gr. 05 à 0 gr. 15 par kilog d'animal).

L'aldéhyde ne peut être retrouvée dans tous les tissus. Dans le système nerveux la proportion est minime mais plus élevée que pour tout autre organe (Cerveau 3,1 mmg. o/o. La graisse ne contient pas d'aldéhyde.

II. Injection intraveineuse de moyennes quantités
(0 gr. 25 à 0 gr. 375 par kilog).

La fixation maxima sur le système nerveux a atteint 13 mmg. à 15 mmg. o/o, puis par ordre décroissant on a trouvé de minimes quantités de substance dans le poumon, le rein et le muscle cardiaque. Les graisses de réserve, pour ces doses, fixent de l'aldéhyde en proportion relativement importante, mais moindre que le système nerveux.

III. Injection intraveineuse de doses toxiques (0 gr. 398 à 0 gr. 62 par kilog).

La fixation sur le système nerveux est dans ce cas particulièrement intéressante à considérer, car les quantités fixées représentent exactement les quantités susceptibles de déterminer l'arrêt fonctionnel des centres, elles sont aux environs de 25 mmg. à 29 mmg. o/o. Le tableau ci-contre donne l'ensemble des résultats de plusieurs expériences.

RÉPARTITION DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE

J'ai étudié la répartition de la Paraldéhyde, entre les tissus et organes, en fonction de multiples facteurs, tels que les différences des doses, les modalités des actions hypnotique, anesthésique et toxique, les différentes voies de pénétration dans l'organisme.

I. Répartition en fonction de quantités non toxiques ou toxiques injectées par voie intraveineuse.

Pour l'injection de faibles quantités, il s'exerce une fixation élective au niveau des centres nerveux (15 à 20 mmg. o/o). Les organes les plus riches sont ensuite le poumon et le rein. La graisse ne contient pas de paraldéhyde.

Si les doses sont plus importantes, la fixation l'est également, mais les rapports entre les quantités fixées par les diverses parties du système nerveux changent ainsi que les rapports de fixation entre les divers organes. Si les doses sont fortes, les fixations électives sont moins apparentes.

Comme Meyer et Overton l'ont montré, l'électivité de fixation est directement proportionnelle à la quantité des lipoïdes contenus par un organe. En réalité, d'autres facteurs, d'impor-

Répartition après injection intraveineuse de doses toxiques d'aldéhyde éthylique.

(o gr. 398 à o gr. 62.
ou
0,009 à 0,014 millimolécules-grammes par kilog d'animal.)

Nom de l'animal	Aldéhyde injectée par kilog en gr.	Observations	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinière	Graisse dorsale	Graisse périrénale	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Rate	Rein
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Flute, 9k800	0 g. 398	Volume injecté : 78cc.	25,0	26,2	25,9	28,9	25,9	27,1	19,4	32,1	19.9	8,8	17,9	11.9	7,1	»	»
	0,009	Temps d'injection 35'. Arrêt de l'injection au moment de la mort.	*0,56*	*0,59*	*0,58*	*0,65*	*0,59*	*0,61*	*0,44*	*0,72*	*0,45*	*0,20*	*0,40*	*0,29*	*0,15*	»	»
Poilu, 11k700	0 g. 62	Volume injecté : 145cc.	38,7	38,8	37,9	45,1	33,9	36,9	34,2	39,8	29,0	13,2	19.8	21,0	9,8	1,19	19,7
	0,014	Temps d'injection : 1h2'. Arrêt de l'injection au moment de la mort.	*0,88*	*0,88*	*0,86*	*1,02*	*0,77*	*0,83*	*0,77*	*0,90*	*0,65*	*0,30*	*0,45*	*0,47*	*0,22*	*0,29*	*0,45*
Finot, 10k100	0 g. 51	Volume injecté : 103cc.	31,3	34,6	34,0	36,8	3[illegible],5	33.1	32,4	44,2	32,7	6,3	13.5	18,7	9.4	12,2	19,9
	0,011	Temps d'injection : 1h20'. Arrêt de l'injection au moment de la mort.	*0,71*	*0,78*	*0,77*	*0,82*	*0,73*	*0,75*	*0,73*	*1,00*	*0,74*	*0,13*	*0,30*	*0,42*	*0,21*	*0,28*	*0,46*

Nota. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique le sexe.

Répartition après injection intraveineuse de quantités toxiques de paraldéhyde éthylique.

Nom de l'animal	Paraldéhyde par kilog d'animal	Observations	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinière	Graisse dorsale	Graisse périrénale	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Rate
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Félix 10k200	2 gr. 17 *0mM,016*	*Injection intraveineuse* lente. Durée : 1 h. 40′. Mort spontanée.	219,5 *1,66*	209,8 *1,58*	238.8 *1,80*	229,5 *1,73*	205,7 *1,55*	141,3 *1,07*	199,1 *1,50*	497,2 *3,76*	343,1 *2,59*	60,1 *0.52*	235.4 *1,78*	175,8 *1,33*	177,0 *1,34*
Eugène 14k700	2 gr. 09 *0mM,015*	*Injection intraveineuse* lente. Durée : 1 h. 27′. Mort spontanée.	252,2 *1,90*	212,2 *1,60*	240.2 *1,81*	222.6 *1,68*	207,2 *1,56*	219,0 *1,65*	227,1 *1,72*	501.2 *3,79*	279,9 *2,12*	63.1 *0.47*	197,7 *1,49*	107,9 *0.81*	166,2 *1.25*

Nota. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique le sexe.

tance considérable, interviennent, tels que la proportion d'eau et la richesse de l'irrigation vasculaire que reçoivent les tissus. J'ai vérifié ce fait, que la substance grise, quoique peu riche en lipoïdes, mais riche en eau et très vascularisée, fixe plus de paraldéhyde que la substance blanche, riche en lipoïdea ; par contre cette dernière retient plus longtemps le corps chimique qu'elle a fixé. Inversement, ai la paraldéhyde est injectée à forte dose ou pénètre lentement dans l'économie, la substance blanche en fixe plus que la substance grise. Pour l'injection de doses toxiques, la mort survient pour la fixation sur les centres nerveux de quantités toujours sensiblement identiques (Bulbe : environ 225 mmg. o/o) ainsi que le montre le tableau ci contre.

II. Répartition en fonction de l'ingestion de doses variées non toxiques et toxiques.

L'injection de o gr. 25 à o gr. 3o de paraldéhyde par kilog, assure en 4o minutes environ une fixation de 3o mmg. o/o sur le système nerveux, le même résultat ne peut être obtenu que par ingestion d'une dose de 1 gramme ; la pénétration est dans ce cas, lente et régulière et on vérifie ce fait, que j'ai signalé, que la fixation s'effectue dès lors au maximum en fonction des affinités lipoïdiques, ce qui fait qu'on trouve plus de paraldéhyde dans la substance blanche que dans la substance grise. On observe des phénomènes analogues pour la graisse.

L'ordre dans lequel le sang chargé de substance active aborde les divers organes, conditionne pour une part la répartition, aussi cette dernière est-elle différente par voie d'ingestion et d'injection.

La mort déterminée par ingestion exige la fixation sur les centrea nerveux d'une quantité de paraldéhyde analogue à

Nom de l'animal	Quantités de paraldéhyde injectées par kilog d'animal.	Moyennes générales 0/0 de fixation de la paraldéhyde par l'ensemble des tissus nerveux	Moyennes générales 0/0 de la fixation de la paraldéhyde par les autres organes : Foie, rein, cœur, poumon, rate, muscle, etc...	Rapport entre la fixation par le tissu nerveux et l'ensemble des autres organes.
—	—	—	—	—
Coucou	0 gr. 30	40mmg,51	10mmg,48	3,86
Médor	0 gr. 30	41mmg,56	13mmg,65	3,04
Lisette	0 gr. 40	52mmg,18	18mmg,23	2,86
Fox	0 gr. 40	57mmg,51	20mmg,78	2,76
Jean	1 gr. 50	193mmg,06	123mmg,24	1,93
Eugène	2 gr. 05	225mmg,5	133mmg,72	1,68
Félix	2 gr. 17	207mmg,4	164mmg,3	1 26

celle qu'on note par injection intraveineuse (200 à 225 mmg. o/o).

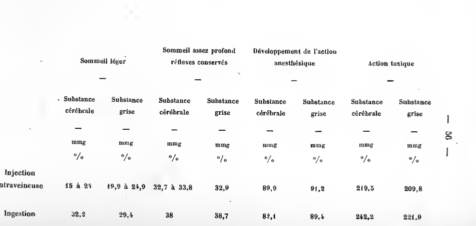
Si on compare les fixations réalisées après injection intraveineuse et après ingestion, question de doses mise à part, on note par injection une répartition plus rapide, une dissémination beaucoup plus grande entre les divers organes, et comme chaque organe n'a point le temps de fixer la part qui lui est offerte, une fixation moins élective à l'égard des lipoïdes et des graisses.

Ces recherches m'ont permis encore de démontrer que la fixation élective sur les organes riches en lipoïdes ou en graisse, est d'une évidence d'autant moins marquée que les doses mises en circulation sont plus importantes. (Tableau page 54. Rapports de la fixation par le système nerveux à la fixation par l'ensemble des autres organes).

Il résulte des faits qui précèdent que l'étude des électivités de répartition d'une substance comme la paraldéhyde devra être réalisée par voie d'ingestion et pour des doses de moyenne grandeur.

III. Répartition en fonction des actions hypnotique et anesthésique.

J'ai étudié la répartition de la paraldéhyde en fonction de ses actions hypnotique et anesthésique, faibles ou maxima, obtenues par ingestion ou injection. Les nombreux documents analytiques que j'ai rapportés à cet égard ne sauraient être consignés dans cet exposé. Les conclusions les plus importantes qu'ils fournissent, comportent la connaissance des rapports existantes entre les diverses intensités des actions hypnotique et anesthésique et les quantités de paraldéhyde fixées par la substance cérébrale et plus spécialement dans ce cas par la substance grise. (Tableau page 56).



	Sommeil léger		Sommeil assez profond réflexes conservés		Développement de l'action anesthésique		Action toxique	
	Substance cérébrale	Substance grise	Substance cérébrale	Substance grise	Substance cérébrale	Substance grise	Substance cérébrale	Substance grise
	mmg °/o	mmg °/o	mmg °/o	mmg °/o	mmg °/o	mmg °/o	mmg °/o	mmg °/o
Injection intraveineuse	15 à 25	19,9 à 24,9	32,7 à 33,8	32,9	89,9	91,2	219,5	209,8
Ingestion	32,2	29,4	38	38,7	82,1	89,4	242,2	221,9

IV. Détermination du coefficient de Meyer-Overton pour quelques aldéhydes acycliques et la paraldéhyde.

La détermination de ce coefficient est difficile dans la série des aldéhydes aliphatiques inférieures, en raison de leurs solubilités très différentes. Les chiffres trouvés sont, ainsi que le rapporte le tableau ci-dessous, de valeurs régulièrement croissantes. Ce que nous savons de la valeur respective du pouvoir hypnotique de ces substances, montre que dans le cas des aldéhydes, la loi de Meyer-Overton ne trouve point son application.

Aldéhyde ou dérivé.	Coefficient de partage.
Aldéhyde éthylique	0,338
— propionique	0,948
— butylique	1,41
— valérique	1,66
Paraldéhyde	2,85

V. Répartition à divers moments de la période d'élimination.

J'ai recherché si la décharge de la substance, des tissus vers le sang, s'effectuait, au cours de la période d'élimination, de façon identique pour tous les organes. Six animaux ont reçu des quantités identiques de paraldéhyde et ont été sacrifiés à des moments différents des 24 premières heures de la période d'élimination.

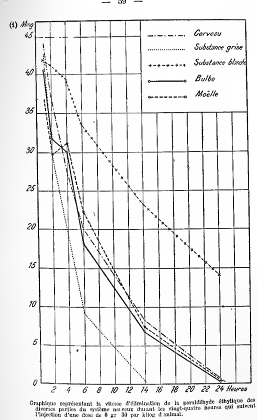
On trouvera dans le tableau et les graphiques ci-joints (pages 58-59-60), les résultats de ces recherches. Elles m'ont conduit aux conclusions suivantes.

L'élimination s'effectue pour chaque organe, d'autant plus vite et complètement : 1° que les phénomènes circulatoires sont plus actifs ; 2° que l'affinité de la substance pour l'organe est moins grande ; cette affinité étant fonction, pour les subs-

Modifications de la répartition de la paraldéhyde éthylique dans les tissus durant la période d'élimination.

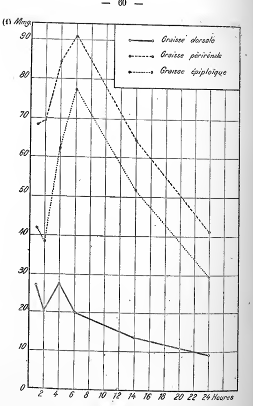
Nom de l'animal	Paraldéhyde par kilog d'animal	Temps écoulé entre le moment de l'injection et celui du sacrifice	OBSERVATIONS	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinière	Graisse dorsale	Graisse périrénale	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Rein
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Coucou	0 gr. 30	60'	*Injection intraveineuse*, durée 20'. Sacrifice 1 h. après l'injection. L'animal dort à ce moment d'un sommeil régulier assez profond.	41,1	42,6	41,9	40,4	37,2	36,9	26,8	68,1	41,9	11,4	19,1	5,9	9,8
15 kg. 500	$0^{mMg},00227$			*0,334*	*0,322*	*0,317*	*0,306*	*0,281*	*0,279*	*0,203*	*0,516*	*0,317*	*0,086*	*1,44*	*0,044*	*0,074*
Coquette	0 gr. 30	2 h.	*Injection intraveineuse*, durée 20'. Sacrifice 2 h. après l'injection. L'animal s'agite depuis 10' réveil commençant.	36,9	30,1	41,3	31,8	30,3	29,9	30,3	69,1	38,2	12,1	10,1	5,2	6,4
16 kg. 100	$0^{mMg},00227$			*0,279*	*0,228*	*0,312*	*0,240*	*0,230*	*0,228*	*0,151*	*0,523*	*0,289*	*0,091*	*0,076*	*0,039*	*0,047*
Moineau	0 gr. 30	4 h.	*Injection intraveineuse*, durée 20'. Sacrifice 4 h. après l'injection, l'animal est complètement réveillé depuis 1 h. 30.	27,2	20,1	39,4	30,1	25,9	31,2	27,2	84,2	61,1	15,9	8,1	»	6,2
15 kg. 900	$0^{mMg},00227$			*0,206*	*0,150*	*0,29*	*0,228*	*0,196*	*0,236*	*0,206*	*0,637*	*0,462*	*0,120*	*0,06*	»	*0,046*
Lisbeth	0 gr. 30	6 h.	*Injection intraveineuse*, durée 20' Sacrifice 6 h. après l'injection, l'animal est réveillé depuis 3 h.	20,1	9,1	33,8	18,1	17,1	22,4	20,1	91,4	77,2	18,4	4.8	»	6.4
14 kg. 800	$0^{mMg},00227$			*0,150*	*0,069*	*0,25*	*0,11*	*0,129*	*0,16*	*0,150*	*0,76*	*0,58*	*0,13*	*0,036*	»	*0,047*
Romulus	0 gr. 30	14 h.	*Injection intraveineuse*, durée 20'. Sacrifice 14 h. après l'injection. l'animal est réveillé depuis 10 h.	8,4	Indosable	23,2	6,9	6,9	7,4	13,9	64,3	51,9	17,1	4,8	»	5,1
17 kg. 100	$0^{mMg},00227$			*0,05*	d°	*0,17*	*0,043*	*0,043*	*0,056*	*0,10*	*0,48*	*0,39*	*0,129*	*0,036*	»	*0,03*
Cannibal	0 gr. 30	24 h.	*Injection intraveineuse*, durée 20'. Sacrifice 24 h après l'injection. Animal normal.	traces	Indosable	4,1	Indosable	Indosable	3,9	21,2	41,1	14,2	17,4	3,5	»	4,3
15 kg. 800	$0^{mMg},00227$			d°	d°	*0,031*	d°	d°	*0,029*	*0,160*	*0,314*	*0,107*	*0,130*	*0,026*	»	*0,032*

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.



Graphique représentant la vitesse d'élimination de la paraldéhyde éthylique des diverses parties du système nerveux durant les vingt-quatre heures qui suivent l'injection d'une dose de 0 gr 30 par kilog d'animal.

(1) Milligrammes de paraldéhyde pour 100 gr. du tissu nerveux considéré.



Graphique représentant l'augmentation des quantités de paraldéhyde fixées par diverses réserves graisseuses de l'organisme durant la période d'élimination.

(1) Milligrammes pour 100 de tissu adipeux.

tances à cœfficient de partage élevé, des quantités de substances grasses ou lipoïdiques. Pour une substance peu soluble dans l'eau et très soluble dans les graisses comme la paraldéhyde, l'élimination de tissus riches en lipoïdes est lente, au contraire les organes peu riches en lipoïdes cèdent rapidement et facilement la paraldéhyde (substance grise cérébrale). Les conditions qui favorisent la fixation agissent généralement de façon inverse sur l'élimination.

A ces facteurs qui règlent l'élimination au niveau de chaque organe, il y a lieu d'ajouter, comme facteur susceptible de faire varier à tout instant les modalités de la répartition, le fait que certaines quantités de substance, libérées de façon précoce par certains éléments, peuvent être à nouveau fixées par d'autres organes, il en résulte que la répartition, durant toute la période d'élimination subit des remaniements incessants et que certains tissus, ainsi que j'ai pu le démontrer pour les réserves graisseuses de l'organisme, s'enrichissent encore à ce moment en substance active. (Graphique page 60).

III ADRÉNALINE

Absorption de l'adrénaline par voie digestive. (En collaboration avec MM. Trias et Paychère).

Société de Biologie, 27 mai 1922, t. LXXXVI, p. 1129.

Aucune opinion probante n'avait été encore à ce jour formulée quant à l'absorption de l'adrénaline par voie digestive. Certains pharmacologistes niaient cette absorption, parce que l'adrénaline ingérée est sans action sur la pression artérielle et sans toxité appréciable. Par contre les cliniciens admettaient cette absorption en se fondant sur les résultats thérapeutiques obtenus. Nous avons pu confirmer cette opinion en montrant

que l'ingestion d'adrénaline détermine tout comme son injection, une élévation de la glycémie.

Le taux glycémique étant, par la méthode de Folin et Wu, déterminé chez un chien chloralosé, par deux examens successifs à 15 minutes d'intervalle, on introduit à la sonde, dans l'estomac, l'adrénaline diluée dans 40 cm. d'eau. Un premier dosage de sucre est effectué dans le sang 5 minutes après l'ingestion, puis de 10 en 10 minutes.

Le tableau suivant résume une de nos expériences :

Chien, 8 kgr., *Adrénaline* : 0,001 gr. par kilog.

	Sucre sanguin en grammes par litre
9h25. — Injection de chloralose (0,125 par kilog.)	
9h40. — Sommeil profond.	2,163
10h	2,155
10h15. — Ingestion de 0gr,008 d'adrénaline diluée dans 40cm³ d'eau.	
10h20.	2,429
10h30.	3,417
10h40.	3,950
10h50.	4,960
11h15.	5,110
12h30.	6,480
14h30.	5,600

Ces faits démontrent que l'ingestion d'adrénaline détermine toujours de l'hyperglycémie, ce qui est une preuve non douteuse de son absorption. L'hyperglycémie apparaît le plus souvent dès les cinq premières minutes qui suivent l'ingestion; elle augmente progressivement pour atteindre son maximum, le plus souvent en 25 à 50 minutes, quelquefois plus tardivement, en 1 h. 15 à 2 heures.

L'augmentation du sucre par rapport au taux initial oscille entre 1 gramme et 4 à 5 grammes, pour des doses d'adrénaline de quelques milligrammes. La dose liminaire active en ingestion est aux environs de 2/10 de mmgr. par kilogramme de

poids, dose notablement supérieure à la dose efficace en injection intraveineuse.

Ces expériences permettent d'assurer qu'il y a absorption de l'adrénaline, elles ne permettent pas d'affirmer sa pénétration dans la circulation générale ; il se peut qu'elle soit arrêtée au niveau du foie et que son arrivée à cet organe détermine l'hyperglycémie. Ceci expliquerait que l'adrénaline soit dans ce cas sans action sur la tension artérielle.

Conditions optima d'absorption de l'adrénaline par voie digestive
(En collaboration avec Alfons Trias).
Société de Biologie, 2 décembre 1922, Tome LXXXVII, p. 1189).

En raison de la valeur thérapeutique, chaque jour plus importante de l'adrénaline, nous nous sommes proposé de déterminer l'ensemble des conditions favorisant au maximum son absorption digestive et l'action thérapeutique qu'elle peut exercer par cette voie. Les variations de la glycémie ont servi de critère, nos recherches ayant montré que l'hyperglycémie est sensiblement proportionnelle à la quantité d'adrénaline introduite dans l'organisme. L'action vaso-constrictive exercée par l'adrénaline pouvant créer un obstacle à son absorption, le titre de la dilution auquel elle devra être ingérée nous a paru des plus importants à déterminer. Les élévations du taux glycémique, déterminées chez le Chien par une même dose d'adrénaline donnée à des dilutions différentes dans l'eau distillée, varient ainsi qu'il suit :

Quantité d'adrénaline ingérée	Quantité d'eau de dissolution	Augmentation maxima de l'hyperglycémie	Délai d'apparition du maxima hyperglycémique
—	—	—	—
3/10 de mmgr par kgr.	200 c.c.	0 gr. 35	30'
»	100 c.c.	0 gr. 56	30'
»	50 c.c.	0 gr. 67	30'
»	30 c.c.	0 gr. 79	30'
»	20 c.c.	0 gr. 82	1 h. 15'
»	10 c.c.	1 gr. 56	60'

L'hyperglycémie est donc d'autant plus élevée que la solution est plus concentrée : pour une concentration 20 fois plus forte, le taux de l'hyperglycémie est 5 fois plus élevé, fait assez imprévu, car il était légitime de supposer que l'augmentation de la concentration exagérerait le pouvoir vasoconstricteur local et entraverait d'autant l'absorption. La concentration favorise, au contraire, cette dernière. Par contre, le délai entre le moment de l'ingestion et celui où est réalisé le maxima hyperglycémique se trouve très augmenté pour les solutions de concentration élevée. L'absorption des solutions concentrées s'effectue donc plus complètement, mais aussi plus lentement.

L'absorption de l'adrénaline, ingérée en solution isotonique, est beaucoup plus active que dans l'eau distillée ; la composition du liquide isotonique utilisé influe grandement aussi sur l'intensité de l'absorption. Les rapports qui mesurent les grandeurs comparatives de ces phénomènes sont exprimés par les chiffres suivants :

Ingestion 3/10e mmgr. d'adrénaline par kgr. en solution dans :
20 c.c. Eau dist. : Maximum hyperglycémique .... 0 gr. 82 en 1 h. 15'
20 c.c. Sérum physiol. : Maximum hyperglycémique.. 0 gr. 93 en 30'
20 c.c. Liq. Ringer : Maximum hyperglycémique ..... 1 gr. 46 en 30'

L'isotonisation de la solution d'adrénaline favorise donc son absorption. Lorsque celle-ci est effectuée avec du liquide de Ringer, l'absorption subit un accroissement considérable, l'hyperglycémie est doublée par rapport à celle qu'une même dose d'adrénaline détermine en solution dans l'eau distillée. Ces recherches nous ont donc permis de montrer qu'il y a lieu pour réaliser une absorption maxima de l'adrénaline, de faire prendre le médicament à jeun, à doses relativement élevées, 5-10 fois les doses d'injection, en solution très concentrée (au maximum 10 c. c. de solvant), en solution isotonique dans le liquide de Ringer, ou, à défaut, dans le sérum physiologique.

IV HALOGÈNES

Leucopénie et hyperleucocytose chez le nourrisson par ingestion de minimes quantités d'iode (En collaboration avec MM. G. Banu et A. Paychère).

Société de Biologie, 9 juillet 1921, t. LXXXV, p. 304.

Au cours de ce travail, nous avons étudié les modifications subies par la leucocytose normale du fait de l'ingestion de minimes quantités d'iode.

Si l'on numère les leucocytes et qu'on établisse la formule leucocytaire d'un nourrisson normal, qu'aussitôt après, il ingère 50 grammes d'eau plus 5 grammes de saccharose, puis que de 20 en 20 minutes durant 3 heures, on effectue à nouveau numération et formule, fréquemment on ne constate aucune variation leucocytaire appréciable. Si, on donne à absorber le mélange précédent additionné de VII gouttes de liquide de Gram, on constate des variations leucocytaires importantes.

B..... H 6 mois	Nombre de leucocytes	Polynucléaires p. 100	Gds Mononucléaires p. 100	Moy. Mononucléaires p. 100	Lymphocytes p. 100	Eosinophiles p. 100
Avant l'ingestion	13.400	38	9	20	33	0
Ingestion : Eau. 50 gr. Saccharose ..... 5 gr. Liq. de Gram VII gouttes (Iode : 2 mmgr. 8)						
20′ après l'ingestion.	8.600	36	4	20	40	0
40′ — .	9.000	30	3	5	62	0
60′ — .	10.200	27	5	6	62	0
80′ — .	15.400	25	6	4	65	1
120′ — .	17.900	36	7	11	46	0

L'absorption de 2 mmgr., 8 d'iode (I métalloïdique = 0,0012 gr. I de KI = 0,0016) détermine donc l'apparition d'une leucopénie importante, dont le maximum est environ

20 minutes après l'ingestion, puis il s'effectue un relèvement leucocytaire rapide, le taux initial est atteint en 1 heure, il est bientôt dépassé et 2 heures après l'ingestion, il existe une hyperleucocytose souvent accusée. Vers la 3e heure, il y a retour au taux initial.

Nous avons déterminé la dose minima d'iode capable de provoquer ces modifications leucocytaires : 2 mmgr. d'iode (I métalloïdique 0,0008, I de KI 0,0012) provoquent une leucopénie de 2.800 et une hyperleucocytose de 2.400 éléments.

8/10 de mmgr. d'iode (I métalloïdique 0.00032, I de KI 0,0005) donnent une leucopénie de 1.300, une hyperleucocytose de 1 500 éléments.

4/10 de mmgr. d'iode (I métalloïdique 0,00015; I de KI 0,00025). Dans un cas seulement, il y a eu leucopénie (1.300 éléments), l'hyperleucocytose a été extrêmement peu marquée ou nulle.

Ainsi donc, des doses d'iode aussi minimes que celles comprises entre 4/10 et 8/10 de mmgr. sont encore capables, en ingestion, de provoquer une leucopénie et une leucocytose appréciables. Quand la dose est extrêmement faible, la leucopénie seule apparaît.

Bromides papulo-tuberculeuses (En collaboration avec M. J. Hallé).
Société de Pédiatrie, février 1912, n° 2.

Le brome s'élimine en partie par la voie cutanée; cette élimination peut donner lieu à des accidents du type acnéique, dont nous avons observé un cas intéressant. L'éruption, localisée à la face, était constituée par deux grandes papules s'élevant comme un plateau sur la peau saine, et piquetées de petits abcès sous-épidermiques. Au-dessous de ces éléments

se trouvaient des pustules acnéiformes de dimensions considérables. Ces lésions ressemblent à de la tuberculose verruqueuse ; d'où le nom donné de bromides papulo-tuberculeuses. Cette toxidermie est survenue à la suite de l'ingestion journalière de 0 gr. 50 du mélange des trois bromures alcalins pendant dix jours.

V. CHLORALOSE

Stabilisation du taux de la glycémie chez le Chien durant le sommeil chloralosique. — (En collaboration avec MM. A. Trias et A. Paychère).

Société de Biologie, 20 mai 1922, tome LXXXVI, p. 1078.

On se trouve parfois dans la nécessité de réaliser certaines expériences sur des animaux en état d'équilibre glycémique. Nous avons recherché si le chien — toutes précautions étant prises pour éliminer les causes extérieures modifiant la glycémie — pouvait être utilisé pour de telles expérimentations ; nous avons prélevé sur un animal à jeûn depuis 12 heures, 2 c. c. de sang veineux ou artériel, de 15 en 15 minutes, le sucre a été dosé dans le sang total (méthode de Folin et Wu). Nous avons observé d'un dosage à l'autre, en plus ou en moins, tant pour les sangs veineux qu'artériels, des différences notables oscillant entre 0,10 gr. et 0,30 gr. par litre, mais qui, dans certains cas, ont pu être beaucoup plus importantes. Au cours de l'une de ces expériences le sucre a pu augmenter de 1,12 gramme en 30 minutes.

Pour obvier à ces inconvénients, nous nous sommes proposés d'effectuer ces mêmes recherches sous l'anesthésie générale. L'éther et le chloroforme n'ont point été utilisés car on sait que ces substances déterminent des variations importantes du

taux de la glycémie. Nous avons injecté aux animaux une dose de chloralose suffisante pour déterminer un sommeil assez profond (0,125 gr. par kgr.). Le sang n'a été prélevé que lorsque le sommeil était établi. Dans ces conditions on note une stabilité remarquable du taux de la glycémie. Chez des animaux qui, à l'état de veille, manifestaient en 15 minutes des oscillations du sucre sanguin atteignant par litre 0,10 gr. 0,157 gr., et même en 30 minutes 0,227 gr., on trouve durant le sommeil des différences qui ne sont plus que de 0,01 gr. 0,08 gr., la maxima ayant été en 1 heure 20, de 0,084 gr. Les variations les plus importantes ont été pour de nombreuses expériences de 0 gr. 093 en 40 minutes. Dès que le sommeil s'atténue, les variations réapparaissent ; c'est ainsi qu'un chien, resté durant 1 heure de sommeil profond en état d'équilibre glycémique parfait (variation maxima 0 gr. 06 p. 1.000), a dès les premiers signes de réveil, en moins de 15 minutes, présenté des variations de 0,20 gr. à 0 gr. 30 par litre.

VI. MEDICAMENTS NOUVEAUX

Sur une nouvelle série d'hypnotiques, les aryldialcoylglycols: (En collaboration avec M. Tiffeneau).

Société de Pharmacie, 7 février 1923.

C. R. Acad. Sc., 7 mai 1923.

La nouvelle série d'hypnotiques que j'ai décrite en collaboration avec M. Tiffeneau, les aryldialcoylglycols, répond à la formule générale Ar — CHOH.COH.R.R' dans laquelle Ar est un radical cyclique quelconque, tandis que R et R' sont des radicaux acycliques.

Ces glycols s'obtiennent par action des dérivés organomagnésiens acycliques, soit sur les éthers arylglycoliques

(dialcoylés symétriques), soit sur les arylacétylcarbinols (dialcoylés dissymétriques).

La fonction glycol paraît être le groupement fonctionnel hypnotique, car ni les oxydes d'éthylène correspondants, ni les cétones-alcools générateurs ne sont doués de propriétés analogues. L'influence des substitutions arylées ou alcoylées n'est que quantitative.

Substitutions alcoylées. — On peut dans ces glycols, tout en conservant le même radical cyclique Ar = C^6H^5, faire varier les radicaux acycliques, on a ainsi obtenu la série homologue suivante :

Dérivé en C^8 — $C^6H^5CHOH.CH^2OH$
» C^9 — $C^6H^5CHOH.CHOH.CH^3$
» C^{10} — $C^6H^5CHOH.COH(CH^3)(CH^3)$
» C^{11} — $C^6H^5CHOH.COH(CH^3)(C^2H^5)$
» C^{12} — $C^6H^5CHOH.COH(C^2H^5)(C^2H^5)$
» C^{13} — $C^6H^5CHOH.COH(C^2H^5)(C^3H^7)$
» C^{14} — $C^6H^5CHOH.COH(C^3H^7)(C^3H^7)$

Dans cette série, les propriétés hypnotiques suivent une courbe ascendante au sommet de laquelle se trouve le dérivé en C^{11}, dont l'activité est voisine de celle du véronal.

Le dérivé en C^{12} est encore très actif, mais avec les dérivés en C^{13} et C^{14}, le pouvoir hypnotique décroît rapidement.

Pour montrer l'influence du radical arylé, on a remplacé dans le dérivé en C^{12} le C^6H^5 par un anisyle $OCH^3 — C^6H^4$; l'activité hypnotique n'est que peu affaiblie. Le remplacement par un alcoyle (méthyle) paraît donner des produits inactifs.

Influence des positions. — Dans le terme en C^{12}, tout en conservant exactement les mêmes radicaux, on ne peut, comme dans les composés R — CHOH.COHArR', en intervertir l'ordre sans diminuer le pouvoir hypnotique.

Influence de l'isomérie optique. — Le phényldiéthylglycol gauche est environ deux fois plus actif que le droit ; quant au racémique, son activité est la moyenne de celle de ses deux constituants.

VII. ALCALOIDES

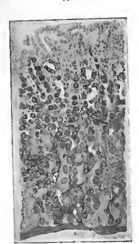
Lésions glandulaires gastriques dans l'intoxication expérimentale par la pilocarpine et l'atropine-pilocarpine. (En collaboration avec M. H. Lemaire).

Soc. de Biologie, t. LXXXVII, p. 1186, 9 déc. 1922.

Nous avons étudié les modifications cellulaires des glandes de l'estomac déterminées par la pilocarpine injectée seule, ou lorsque l'action d'hypersécrétion de la pilocarpine a été supprimée par une injection d'atropine.

Pilocarpine. Lapin 2,870 kgr. Injection intraveineuse de nitrate de pilocarpine, 0,057 gr. Sacrifice de l'animal, 1,45' après l'injection. Technique histologique : 1° technique de Kopsch (mitochondries et dégénérescence graisseuse) ; 2° mucicarmin de Masson ; 3° hématéine au fer de Heindenhain.

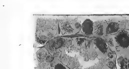
Ces recherches, dont nous avons minutieusement décrit les résultats histologiques, ont montré que la pilocarpine, à doses relativement faibles, détermine rapidement des lésions glandulaires de dégénérescence graisseuse des cellules bordantes, de la plasmolyse des cellules principales succédant à une hyperplasie initiale et la fonte de l'épithélium de revêtement et des éléments mucipares. Ces phénomènes semblent relever de deux actions différentes : 1° une action toxique provoquant une dégénérescenee graisseuse rapide de la cellule bordante avec disparition des mitochondries ; 2° une aetion d'excitation excessive sur les eellules principales avec hyper-



Muqueuse gastrique (grande courbure) de lapin à jeun, 45 minutes après une injection de pilocarpine.

Les cellules bordantes en sombre.

Les cellules principales et les éléments mucipares en clair.



Cul de sac glandulaire de muqueuse gastrique (grande courbure) de lapin à jeun, 45 minutes après une injection de pilocarpine.

Coloration : acide osmique.

Cellules bordantes en dégénérescence graisseuse

Cellules principales en hyperplasie.

plasie, puis fonte cellulaire réalisant ce fait très particulier de transformer, en quelque sorte, une glande à fonctionnement normalement mérocrine en glande de type holocrine.

L'étude de l'action antagoniste de l'atropine montre que toutes les lésions observées relèvent de l'action élective que la pilocarpine exerce sur la substance unissante reliant les extrémités nerveuses aux éléments anatomiques, et qu'aucune des lésions n'est due à une action directe sur la cellule.

Etude sur l'élimination urinaire de la morphine injectée à l'animal neuf.

C. R. de l'Ac. des Sciences, 27 avril 1913.

Les conclusions de ce travail ont été envisagées à l'exposé de mes recherches sur l'accoutumance aux alcaloïdes.

II. CHIMIE PURE

SUR LA TRANSPOSITION HYDROBENZOÏNIQUE

Transformation en cétones de quelques glycols secondaires tertiaires et transposition de l'hydrobenzoïne. (En collaboration avec M. Tiffeneau).

C. R. Ac. des Sciences, t. CXLIII, 9 juillet 1906, p. 126.
C. R. Ac. des Sciences, t. CXLIII, 26 octobre 1906, p. 651.

Transposition de l'hydrobenzoïne; étude des alcoylhydrobenzoïnes et de quelques glycols aromatiques trisubstitués. (En collaboration avec M. Tiffeneau).

C. R. Ac. des Sciences, t. CXLIII, 31 décembre 1906, p. 1242.

Etude des transformations des α-glycols en aldéhydes ou cétones avec ou sans migration. (En collaboration avec M. Tiffeneau).

Annales de Chimie et de Physique, 8e série, 16-237, février 1909.

La *transposition de l'hydrobenzoïne* (1) consiste dans sa transformation en diphénylacétaldéhyde sous l'influence d'agents déshydratants

$$\text{(I)} \qquad C^6H^5.CHOH.CHOH.C^6H^5 \xrightarrow{-H^2O} \begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix} \!\!>\! CH.CHO.$$

Dans des conditions analogues, les glycols aliphatiques bisecondaires se transforment, sans migration de radical carboné, en acétones correspondantes

(II) $CH^3.CHOH.CHOH.CH^3 \xrightarrow{-H^2O} CH^3.CH^2.CO.CH^3$.

L'examen des formules (I) et (II) montre que, dans le cas des glycols aliphatiques (II), la transformation a lieu sans transposition par simple migration d'un atome d'hydrogène, alors que pour l'hydrobenzoïne (I) c'est à la migration du radical aromatique qu'est due la transposition moléculaire.

Le *mécanisme* de cette réaction ainsi que les *conditions de structure* qui la rendent *possible*, voire même *nécessaire*, n'avaient point au moment où nous entreprîmes nos recherches, encore été définitivement fixées; diverses interprétations en avaient été fournies qu'il convient de rejeter.

Interprétation par formation intermédiaire d'alcools vinyliques. — Aux trois principaux types de glycols bisecondaires correspondent les structures vinyliques ci-dessous formulées :

Sans migration

$CH^3.CHOH.CHOH.CH^3 \rightarrow CH^3COH : CHCH^3 \rightarrow CH^3.CO.CH^2.CH^3$.

$CH^3.CHOH.CHOH.C^6H^5 \rightarrow CH^3.COH : CH\,C^6H^5 \rightarrow CH^3.CO.CH^2.C^6H^5$,

Avec migration

$C^6H^5.CHOH.CHOH\,C^6H^5 \rightarrow C^6H^5COH : CHC^6H^5 \rightarrow CHO.CH : (C^6H^5)^2$.

S'il y avait formation intermédiaire d'alcools vinyliques, il faudrait conclure que l'isomérisation des alcools vinyliques

(1) Breuer et Zincke, *Ann. Chem.*, t. CXCVIII, p. 182.

s'accompagne de migration moléculaire chaque fois que la fonction vinylique se trouve placée au voisinage d'un phényle. Or, il n'en est rien ; les éthers-oxydes vinyliques aromatiques, par exemple, sont hydrolysés par les acides dilués en acétones sans transposition (1).

Toutefois on pourrait objecter que dans ces hydrolyses il y a, comme l'exprime la première des formules ci-dessous, fixation préalable d'eau ou d'acide

$$C^6H^5C(OC^2H^5) : CH^2 \xrightarrow{+ H^2O} C^6H^5C(OC^2H^5)(OH)CH^3$$

$$C^6H^5.C(OC^2H^5)(OH)CH^3 \xrightarrow{- C^2H^6O} C^6H^5COCH^3.$$

Pour réaliser la formation d'un alcool phénylvinylique de structure

$$C^6H^5C(OH) : CHR,$$

M. Tiffeneau a imaginé d'isomériser par la potasse l'alcool phénylallylique secondaire ; la double liaison a, en effet, émigré en α et l'on a obtenu sans transposition la propiophénone

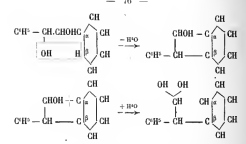
$$C^6H^5.CHOH.CH : CH^2 \rightarrow C^6H^5.COH : CHCH^3 \rightarrow C^6H^5COCH^2.CH^3$$

S'il y avait eu migration phénylique on aurait dû obtenir l'hydratropaldéhyde.

Les structures vinyliques ne peuvent donc servir à interpréter les transpositions moléculaires de l'hydrobenzoïne et des glycols analogues.

Interprétation par cyclisation tétraméthylénique. — Certains auteurs ont admis la formation intermédiaire d'un noyau tétraméthylénique dont la rupture, provoquée par la fixation d'eau en milieu acide, s'effectuerait en sens inverse de la fermeture

(1) Claisen, *D. Chem. Ges.*, t. XXIX.



Si la transformation de l'hydrobenzoïne s'effectuait d'après ce mécanisme, c'est par un sommet différent (β) que le radical aromatique migrateur devrait, après la migration, se fixer sur le reste de la molécule ; or, le radical migrateur demeure toujours fixé au reste de la molécule par le même sommet (α).

La transposition serait le résultat d'un échange intramoléculaire. — L'action désbydratante du réactif transpositeur (1) serait précédée d'un échange qui aurait pour effet de réunir sur un même carbone, les deux oxhydryles supportés chez les α-glycols par deux carbones voisins, prédisposant ainsi la molécule à une élimination plus facile de H^2O.

Cette interprétation, n'est basée sur aucun fait expérimental.

La migration est-elle provoquée par l'élimination de H^2O sur un même carbone ? — M. Tiffeneau a montré que, chez les iodhydrines des α-glycols aromatiques, la migration était nécessitée par l'élimination de HI sur un même atome de carbone :

$$\underset{\displaystyle CH^3}{ArC}(OCH^3)CHICH^3 \rightarrow ArC(OCH^3)C - CH^3 \rightarrow \underset{\displaystyle CH^3}{C}(OCH^3) : \underset{\displaystyle Ar}{C}CH^3$$

(1) Lieben, *Mon. f. Ch.*, t. XXIII, p. 60 ; *B. Soc. chim.*, 3e série, t. XXX, p. 332.

On aurait donc pu écrire de même pour l'hydrobenzoïne

$$C^6H^5CHOH.CHOH.C^6H^5 \rightarrow C^6H^5.\overset{\|}{C}.CHOH.C^6H^5 \rightarrow \begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix} \Big> CH.CHO.$$

Or, la structure des glycols aromatiques secondaires tertiaires s'oppose à cette interprétation. En effet celle-ci conduirait, dans le cas de la méthylhydrobenzoïne

$$C^6H^5 - \underset{CH^3}{\underset{|}{COH}} - CHOHC^6H^5 \rightarrow CH^3 - CO - CH \Big< \begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5, \end{matrix}$$

à la diphénylacétone et non, comme l'expérience le montre, à la diphénylméthylacétaldéhyde.

En raison de ces faits, nous avons admis que la transposition de l'hydrobenzoïne ne saurait être expliquée que *par formation intermédiaire d'oxyde d'éthylène* ou plus vraisemblablement *d'oxyde diéthylénique*.

Les résultats de nouvelles études, que nous rapportons ci-après, nous ont permis d'ajouter quelques autres conclusions concernant les conditions de structure qui entraînent la transposition chez les α-glycols.

Les *α-glycols au moins une fois primaires* (c'est-à-dire les glycols biprimaires, primaires secondaires et primaires tertiaires) se transforment tous *en aldéhydes sans migration* qu'ils soient aromatiques, aliphatiques ou alicycliques.

Au contraire les *α-glycols bisecondaires ou secondaires tertiaires* ne se transforment en *aldéhydes avec migration* que s'ils appartiennent à la *série aromatique* et si, au cours de l'élimination de H^2O, l'*oxygène respecté* se trouve placé au *voisinage du groupe aromatique*, tels les glycols suivants :

$$Ar - CHOH - CHOH - Ar,$$

$$Ar - CHOH - COH \Big< \begin{matrix} R \\ R \end{matrix},$$

$$Ar - CHOH - COH \Big< \begin{matrix} Ar \\ R \end{matrix}.$$

Tous les *autres glycols bisecondaires ou secondaires tertiaires*, se transforment en *cétones sans migration*.

La transposition de l'hydrobenzoïne comprend donc, outre le type classique

$$Ar - CHOH - CHOH - Ar,$$

les deux types nouveaux

$$Ar - CHOH - COH \Big\langle {R \atop R} \quad \text{et} \quad Ar - CHOH - COH \Big\langle {Ar \atop R} ;$$

elle paraît *provoquée* par la scission des oxydes diéthyléniques et *nécessitée* par l'impossibilité où se trouve l'oxygène de saturer différemment sa bivalence. Signalons encore que cette *transposition hydrobenzoïnique* est exclusivement *phénylique*.

Nous nous étions proposés au début de ces recherches d'étudier successivement le cas des glycols susceptibles de transposition, celui des glycols qui ne se transposent pas, enfin le cas particulier du triphénylglycol. Des raisons particulières ne nous ont permis jusqu'à ce jour de ne publier que la première partie de ce programme.

α-Glycols susceptibles de transposition.

PHÉNYLDIMÉTHYLGLYCOL

Phényl$_1$-méthyl$_2$-propanediol$_{1,2}$:

$$C^6H^5 - CHOH - COH(CH^3)^2.$$

Nous avons obtenu ce glycol par action de l'iodure de méthylmagnésium sur le mandélate de méthyle. Il fond à 63°, distille sans décomposition vers 260° ; il est très soluble dans l'alcool mais peu soluble dans l'eau.

Action de l'acide sulfurique au cinquième : Phényldiméthylacétaldéhyde. — Le glycol traité par l'acide sulfurique fournit un dérivé qui distille à 105°-110° sous 14^{mm}, colore le

Schiff et ne se combine pas au bisulfite de soude mais il réduit la solution argentique ; $d_0 = 0,9912$.

La nature aldéhydique de ce produit et sa structure ont été complètement démontrées par son oxydation directe sous l'action de AgOH et la chaux, en acide correspondant à $C^6H^5 - C(CH^3)^2 - CO^2H$. Le phényldiméthylglycol s'est donc transposé de la façon suivante :

$$C^6H^5 - CHOH - COH \left\langle \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \right. \xrightarrow{-H^2O} CHO - \underset{CH^3 \;\; CH^3}{\overset{}{C}} - C^6H^5.$$

Comme il paraissait vraisemblable que cette transposition avait dû se produire après formation intermédiaire d'oxyde diéthylénique, nous avons essayé d'empêcher cette réaction transpositrice en bloquant le plus stable de ces oxhydryles tout en laissant à l'oxhydryle tertiaire moins stable la possibilité de s'éliminer ; nous avons étudié à cet effet l'éther monométhylique du phényldiméthylglycol.

Ether monométhylique du phényldiméthylglycol.

Méthoxy$_1$-phényl$_1$-méthyl$_2$-propanol$_2$:

$$C^6H^5 - CH(OCH^3) - COH(CH^3)^2.$$

Nous sommes partis du méthoxyphénylacétate d'éthyle qu'on obtient par action du méthylate de sodium sur l'éther phénylchloracétique. Le glycol monométhylé bout à 117°-122° sous 19^{mm}.

La monométhyline du phényldiméthylglycol est un liquide incolore bouillant à 220°, sa densité à 0° est 1,0323.

Action de l'acide sulfurique. — Lorsqu'on chauffe cet éther de glycol avec de l'acide sulfurique au 1/5, on n'observe aucune réaction. Pour réaliser sa transformation, on l'a

chauffé avec de l'acide sulfurique au 1/3, on obtient un produit qui distille à 215°-218° ; $d_0 = 1,009$; et qui fournit une semicarbazone fondant à 177° ; on a pu l'identifier avec la précédente, l'odeur du produit d'hydrolyse de ces deux semicarbazones est identique, leur oxydation fournit un même acide fusible à 78° et identique à l'acide phényldiméthylacétique. La transformation de la monométhyline s'est donc bien effectuée d'après le schéma

$$C^6H^5 - CH(OCH^3) - COH(CH^3)^2 \xrightarrow{-CH^3OH} \begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \!\!> C - CHO.$$

PHÉNYLDIÉTHYLGLYCOL.

Phényl$_1$-éthyl$_2$-butanediol$_{1\text{-}2}$:

$$C^6H^5 - CHOH - \underset{\substack{|\\ C^2H^5}}{C(OH)} - CH^2 - CH^3$$

Nous avons obtenu ce glycol par action du phénylglycolate d'éthyle sur l'éthérobromure d'éthylmagnésium. Il est faiblement soluble dans l'eau, cristallise en aiguilles fusibles à 89°, il distille vers 275°-280°.

Action de l'acide sulfurique au 1/5. — Ce glycol chauffé avec l'acide sulfurique fournit un produit distillant à 135°-140° sous 26^{mm}, donnant une semicarbazone qui fond à 179°.

DIPHÉNYLMÉTHYLGLYCOL. SYM.

Diphényl$_{1\text{-}2}$-propanediol$_{1\text{-}2}$:

$$C^6H^5 - CHOH - \underset{\substack{|\\ CH^3}}{COH} - C^6H^5$$

Ce glycol a été obtenu par action de la benzoïne sur $IMgCH^3$. Le diphénylméthylglycol cristallisé dans l'eau, fond à 104°.

Action de l'acide sulfurique au 1/5. — L'action de l'acide sulfurique fournit une aldéhyde bouillant vers 174°-178° sous 12^{mm} ; c'est la diphénylméthylacétaldéhyde, ainsi que le montre son oxydation par AgOH.

Il s'est donc produit, comme cela se passe avec l'hydrobenzoïne, une réaction transpositrice qu'on peut schématiser comme suit :

$$C^6H^5 - CHOH - \underset{\displaystyle CH^3}{\overset{|}{C}}OH - C^6H^5 \xrightarrow{-H^2O} CHO - C \begin{cases} C^6H^5, \\ C^6H^5, \\ CH^3 ; \end{cases}$$

alors que la déshydratation sans transposition aurait conduit à la méthyldésoxybenzoïne fusible à 58° :

$$C^6H^5 - CHOH - \underset{\displaystyle CH^3}{\overset{|}{C}}OH - C^6H^5 \xrightarrow{-H^2O} C^6H^5 - CO - \underset{\displaystyle CH^3}{\overset{|}{CH}} - C^6H^5.$$

ALDÉHYDE DIPHÉNYLMÉTHYLACÉTIQUE

Diphényl$_{2.2}$-propanal :

$$CH^3 - \underset{C^6H^5 \quad C^6H^5}{C} - CHO.$$

Le diphényl-propanal, obtenu comme il est décrit précédemment, bout vers 176°-177° sous 12^{mm}, $d_0 = 1,0807$.

Oxydation par AgOH. — Cette oxydation fournit l'acide diphénylméthylacétique, déjà écrit par Thörner et Zincke, qui fond à 173°.

DIPHÉNYLÉTHYLGLYCOL. SYM.

Diphényl$_{1.2}$-butanediol$_{1.2}$:

$$CH^3 - CH^2 - \underset{\displaystyle C^6H^5}{\underset{|}{C}}OH - CHOH - C^6H^5.$$

Ce glycol s'obtient par action de la benzoïne sur le bromure d'éthylmagnésium ; il fond à 117°.

Action de l'acide sulfurique au 1/5. — Le diphénylméthylglycol fournit par l'action de l'acide sulfurique un liquide bouillant vers 185°-190° sous 12^{mm}.

Comme le démontre son oxydation, c'est l'aldéhyde diphénylacétique formée par suite de la transposition moléculaire suivante :

$$C^6H^5 - \overset{|}{\underset{|}{C}}OH - CHOH - C^6H^5 \xrightarrow{-H^2O} \begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \\ C^2H^5 \end{matrix} \!\!> C - CHO. \quad (\text{avec } C^2H^5 \text{ sous } COH)$$

La déshydratation sans transposition aurait conduit à l'éthyldésoxybenzoïne, fusible à 58°.

ALDÉHYDE DIPHÉNYLÉTHYLACÉTIQUE.

Diphényl$_{2.2}$-butanal$_1$:

$$CH^3 - CH^2 - \underset{C^6H^5 \quad C^6H^5}{C} - CHO.$$

Le diphényl$_{2.2}$-butanal bout vers 312°-316° sous 760^{mm} ; il ne colore pas le réactif de Schiff et ne se combine pas au bisulfite de soude, il réduit à chaud les solutions argentiques et fournit avec l'hydroxylamine et la semi-carbazide des produits cristallisés. Oxydé par l'oxyde d'argent, le diphénylbutanal se transforme en l'acide correspondant fusible à 170°-171°.

III. PHYSIOLOGIE

I. DIGESTION

ALBUMINES

Etude comparée sur la digestion tryptique du lait cru et du lait desséché par surchauffage. (En collaboration avec MM. Avi-ragnet et Bloch-Michel).

Société de Biologie, 26 avril 1913, t. LXXIV, p. 885.

La molécule albuminoïde dans le babeurre, ses modifications, sa digestibilité. (En collaboration avec M. A. Paychère).

Bulletins de la Soc. de Pédiatrie, 15 juin 1920, n° 1.

Le lait sec est mieux supporté par certains enfants que le lait cru ou stérilisé. Nous nous sommes demandés si le surchauffage brusque que subit le lait sec au cours de sa fabrication n'en rend pas plus digestives les matières protéiques. Stassano et Talarico ont montré, en effet, que le chauffage des albumines à une température élevée, mais de courte durée, favorise leur digestion.

Pour élucider cette question, nous avons effectué des digestions tryptiques comparatives de lait desséché et de lait cru. La méthode de Sörensen a été utilisée pour l'étude de la progression des processus digestifs. Durant une première phase de 4 à 6 heures, les digestions du lait cru et du lait sec évoluent parallèlement; puis celle du lait cru cesse de progresser,

tandis que celle du lait sec se poursuit encore pendant plusieurs heures.

Nous avons observé des phénomènes analogues en comparant avec la digestion du lait normal, la digestion tryptique d'un lait ayant subi la fermentation lactique.

Ces recherches ont montré que la digestion des albumines lactées modifiées par le chauffage ou l'action des bacilles lactiques, sans être plus rapide que celles du lait cru, est cependant dans le même temps plus complète.

GRAISSES

Graisses neutres, acides gras et savons dans les selles des nourrissons et des enfants du premier âge. (En collaboration avec M. le Dr Avíragnet).

Paris Médical, avril 1911.

La question de l'absorption des graisses n'est pas encore résolue ; cette absorption s'effectue vraisemblablement sous des états de transformation variés des graisses alimentaires. Nous avons poursuivi certaines recherches à cet égard sur l'enfant, celui-ci constituant un sujet particulièrement favorable pour de telles études ; ces recherches nous ont permis de formuler ou de confirmer les conclusions suivantes :

1° Plus le point de fusion de la graisse ingérée est élevé, moins son absorption est complète ;

2° Les corps gras sont d'autant mieux absorbés qu'ils sont plus complètement émulsionnés ;

3° Les graisses déjà émulsionnées (lait) sont d'une absorption relativement rapide.

4° La graisse donnée seule est moins bien absorbée que mêlée aux autres aliments.

5° Au fur et à mesure que la quantité de corps gras ingérés augmente, la faculté absorbante diminue et la perte % s'élève.

Absorption des savons et synthèse des graisses à travers l'intestin perfusé. (En collaboration avec M. le Profr Carnot).

Société de Biologie, 6 juillet 1912, t. LXXIII, p. 46.

La technique de la perfusion intestinale permet d'étudier l'absorption, ainsi que les transformations que peuvent subir à travers la paroi de l'intestin, les substances absorbées.

Le chat convient particulièrement pour ces expériences. Nous avons établi, à travers un segment d'intestin, une perfusion à vitesse et température constantes, de liquide de Ringer-Locke oxygéné. Nous avons introduit dans une anse isolée de ce segment, une solution d'oléate de soude pure et neutre. Dans ces conditions, macroscopiquement on voit bientôt les lymphathiques correspondants à l'anse qui contient le savon se dessiner et les ganglions mésentériques augmenter de volume. Cet aspect permet d'affirmer l'absorption des corps gras par les lymphatiques intestinaux. Nous avons précisé la forme de cette absorption par l'histologie ; les tissus ont été fixés par la perfusion d'une solution de formol salé, et les pièces traitées par l'acide osmique. L'absorption a été constatée par la présence de graisses neutres : de fines gouttelettes noires ont été décelées dans les cellules, surtout dans la partie opposée à la lumière intestinale. Ultérieurement, ces gouttelettes se sont montrées surtout nombreuses dans les leucocytes au centre de la villosité, en même temps qu'on a constaté la présence de vastes plages moins colorées correspondant à des savons.

L'analyse chimique n'a décelé dans les liquides perfusés ni graisses neutres, ni savons. Dans la lymphe recueillie au niveau des ganglions mésentériques, nous avons pu au contraire caractériser la présence de graisses neutres.

II. CIRCULATION. SANG.

Recherches sur les appareils destinés à mesurer la tension artérielle chez l'homme. (En collaboration avec M. le Profesr Marfan).

Annales de Médecine, t. III, n° 4, p. 323, juillet-août 1916.

Le sphygmomanomètre de Potain, pour donner des appréciations exactes, exige l'application de règles rigoureuses, que nous avons minutieusement décrites, et qui portent sur l'attitude à donner à la main du sujet, sur le point de l'artère radiale où l'ampoule doit être appliquée, l'orientation qui doit lui être donnée, enfin la position que doivent affecter les doigts de l'observateur. Si ces règles sont observées, le sphygmomanomètre de Potain permet de mesurer la tension maxima avec exactitude.

La méthode de Riva Rocci repose sur la disparition du pouls radial qu'on explore en même temps qu'on écrase l'artère humérale par un brassard. On a avancé que l'exploration du pouls en aval de la zone comprimée, fournit des indications erronées, sa disparition ne prouvant pas que le cours du sang est arrêté, mais qu'il est seulement uniformisé.

L'expérience suivante, que nous avons réalisée, nous a permis de montrer que cette critique ne saurait être admise. On applique sur le bras le brassard de l'appareil Pachon. Au-dessus, on applique un autre brassard. Un même appareil d'insufflation est relié aux deux brassards. L'ensemble est en relation avec un manomètre et un oscillomètre. On gonfle le manchon inférieur seul jusqu'à ce que les pulsations radiales disparaissent. L'oscillomètre présente encore de grandes oscillations ; c'est ce fait que les détracteurs de la méthode de Riva-Rocci considèrent comme la preuve certaine que le sang

continue à passer dans l'artère comprimée. Or, faisons cette seconde expérience. On gonfle simultanément les deux brassards jusqu'à disparition du pouls radial. On met le système en relation avec l'oscillomètre, il se produit encore de grandes oscillations ; on ferme alors le robinet du brassard supérieur de façon à ce que, tout en étant soumis à la même pression que l'inférieur, il ne soit plus en communication avec l'oscillomètre et que celui-ci ne soit plus en communication qu'avec le brassard inférieur ; alors l'aiguille reste immobile. Cependant un seul des facteurs est modifié, la communication du brassard supérieur avec l'oscillomètre. Il faut donc admettre que la pression est suffisante pour empêcher le sang de passer et que les oscillations constatées dans la première expérience sont dues au choc rythmé de l'ondée sanguine contre le bord supérieur du brassard insufflé ; dans la deuxième expérience, le manchon supérieur protège l'inférieur contre ces chocs. Cette expérimentation répond à la critique qui a été adressée à la méthode de Riva-Rocci.

Si nous avons tenu à répondre aux critiques formulées contre la méthode de Riva-Rocci, c'est que nos recherches comparatives nous ont montré qu'elle constituait la méthode de choix, pour l'appréciation clinique de la pression artérielle maxima, et parmi les appareils qui en dérivent notre préférence a été accordée au sphymomanomètre de Vaquez complété par le dispositif auscultatoire. La méthode de Riva-Rocci, comme nous l'avons montré, fournit des chiffres de pression maxima toujours inférieurs de 2 à 3 cm Hg à la méthode oscillométrique, or des expériences ont prouvé, par prise directe de la pression dans l'artère sur l'homme, que les chiffres inférieurs étaient les plus exacts. — En ce qui concerne la pression minima, on constate peu de différence entre les divers appareils.

La recherche des tensions maxima et minima chez 156

sujets adultes, sains, nous a conduits aux résultats suivants consignés dans le tableau ci-dessous.

Valeur en centimètres de Hg.	Pression maxima.		Pression minima.
	Chiffres moyens	Chiffres limites.	Chiffres moyens.
Appareil de Potain	12,5	11 à 13,5	
Appareil de Riva-Rocci :			
simple	12,8	11,5 à 12,5	
avec le sphygmophone de Laubry	13,4	12 à 14,5	9,1
Appareil de Pachon avec manchette simple	16,3	15,5 à 17,5	9,3
Appareil de Pachon avec manchette d'Enriquez et Cottet :			
avant correction	18	16 à 18,5	9,2
après correction	14	13 à 14,5	9,2

La leucocytose digestive chez le nourrisson normal. (En collaboration avec M. G. Banu).

Congrès de Physiologie, Paris, 1920.
Bulletin de la Soc. de Pédiatrie, 15 juin 1920.
La Pédiatrie pratique, 25 août 1920, p. 132.
Paris Médical, 13 août 1921, p. 129.

Chez le nourrisson normal, exclusivement nourri au lait, — lait de femme ou de vache, — il est de règle, après absorption de cet aliment, d'observer des variations leucocytaires qui se succèdent, dans les cas typiques, ainsi qu'il suit :

1°) Leucopénie initiale, qui est à l'état normal d'une constance absolue. Elle atteint son maximum en moins de trente minutes ; la chute n'est pas inférieure à 2.000, mais atteint quelquefois 5.000 ou 6.000 éléments.

2°) Relèvement du nombre des leucocytes qui s'effectue aussitôt après et atteint son maximum en vingt minutes, mais reste inférieur au taux initial.

3° Nouvelle phase de diminution, de moyenne intensité, 1.000 à 1.500 éléments, durant quelquefois une heure.

4° Dans les cas typiques, au décours de la période précédente, apparaît brusquement une phase d'hyperleucocytose.

Cette hyperleucocytose est très variable d'un sujet à l'autre, elle apparaît 2 à 3 heures après le repas, est transitoire ; en 30 à 60 minutes, le nombre des leucocytes est revenu au taux initial.

La leucopénie digestive du nourrisson. (En collaboration avec M. Banu).

Soc. de Biologie, 5 mars 1921, t. LXXXIV, p. 453.
Bulletin de la Soc. de Pédiatrie, 19 avril 1921, n° 2.

Nous avons montré que chez le nourrisson, on observe aussitôt après l'ingestion de lait, une diminution notable du nombre des leucocytes dans le sang. Cette leucopénie ne manque jamais chez l'enfant normal. De nombreux auteurs ont confirmé ces résultats. Plusieurs facteurs que nous avons déterminés et étudiés, font varier l'intensité de ce phénomène. L'âge du sujet joue un rôle important. Plus l'enfant est jeune, plus minime semble être la dose de lait nécessaire pour le déterminer ; chez les enfants âgés de 9 à 17 jours, 15 grammes de lait provoquent une leucopénie plus ou moins marquée, chez des enfants âgés de 2 mois et pesant cependant environ les mêmes poids, des quantités plus importantes de lait sont nécessaires pour déterminer la réaction.

Nous avons montré que contrairement à la thèse de Moro, le lait de femme provoquait des réactions leucocytaires identiques à celles que détermine le lait de vache.

Il semble impossible d'admettre, comme cela fut démontré pour l'adulte par M. Widal, que la leucopénie digestive soit dans le cas particulier du nourrisson la conséquence d'un état d'insuffisance hépatique. Elle constitue chez lui un phénomène physiologique normal.

III. RESPIRATION

Nouvel appareil de pneumographie.

Soc. de Biologie, t. LXXXIV, p. 545, 19 mars 1921.

Le principe de ce pneumographe repose sur les variations de pression qu'impriment les mouvements thoraciques à l'air contenu dans un manchon de caoutchouc circulaire qui entoure la poitrine.

L'appareil permet d'inscrire la résultante totale de l'ampliation thoracique et, séparément et simultanément, les mouvements de chaque hémithorax. Les tracés obtenus sont positifs, la portion ascendante de la courbe correspondant à l'ampliation thoracique.

Recherches sur l'exhalation de vapeur d'eau par le poumon chez le nourrisson sain et chez le nourrisson atteint de choléra infantile. (En collaboration avec M. le Profr Marfan).
Soc. de Pédiatrie, avril 1921.

Peu de recherches physiologiques ont été faites sur l'exhalation pulmonaire de vapeur d'eau chez l'enfant. Nous avons construit un appareil permettant de réaliser cette étude de façon rigoureuse. Un fait remarquable, c'est que la quantité d'eau évaporée par le poumon s'accroît jusqu'à 3 mois, moment où elle atteint son maximum, puis diminue, ces variations sont peut être explicables par le fait de l'insuffisance de la perspiration cutanée durant les premiers mois de la vie, l'élimination pulmonaire y suppléerait à cet âge.

L'élimination d'eau par la voie pulmonaire est très accrue au cours de l'évolution des affections déshydratantes de la première enfance.

IV. SYSTÈME NERVEUX

Le réflexe oculo-cardiaque au cours des états de shock.
Paris Médical, février 1918.

La pathogénie du shock n'est pas élucidée. On admet qu'il est d'origine toxique ou qu'il résulte d'une inhibition fonctionnelle des centres nerveux. J'ai pensé, si cette dernière théorie est exacte, que la recherche du réflexe oculo-cardiaque pourrait permettre la mise en évidence de l'inactivité dont seraient frappés les centres bulbaires au cours de cet état.

Mes recherches ont porté sur 55 sujets : 26 cas de shock sans hémorragies notables, 18 cas d'hémorragies graves sans shock, et 11 cas où des hémorragies s'accompagnaient de shock.

La tension artérielle, mesurée concurremment à ces recherches avec l'appareil de Laubry, était, chez ces sujets très abaissée : Mx = 7 cm 3. Mn = 4 cm 8. La recherche du réflexe oculo-cardiaque chez les shockés a prouvé, entre autres constatations intéressantes, l'inactivité relative du centre du pneumogastrique. On est en droit de supposer qu'il en est de même pour les autres centres de la vie végétative, et ce serait l'ensemble complexe de ces insuffisances associées qui réaliserait vraisemblablement l'état de shock.

V. NUTRITION

Rôle de la substance minérale dans la nutrition normale et pathologique du nourrisson. (En collaboration avec M. Delort).
Le Nourrisson, avril 1915 ; juillet 1916.

Au cours d'une étude générale sur le rôle de la substance minérale dans la nutrition du nourrisson, j'ai rapporté un ensemble de données analytiques fournies par de nombreuses

recherches effectuées à cet égard ; ces résultats portent essentiellement sur l'utilisation des substances minérales du lait et sur la comparaison de cette utilisation pour l'alimentation au lait de vache ou au lait de femme. J'ai déterminé les coefficients d'absorption et de rétention des substances minérales chez des enfants d'âge différents, en fonction de conditions diététiques diverses. Ces études ont plus particulièrement porté sur le calcium et le phosphore.

Les pertes minérales quotidiennes par les divers émonctoires ont fait l'objet d'une étude toute spéciale. J'y ai joint un certain nombre de recherches sur l'élimination urinaire de l'ammoniaque, qui est plus importante chez le nourrisson que chez l'adulte et particulièrement active chez l'enfant nourri au sein; j'ai montré que, pour ce dernier, l'excès d'ammoniaque tient à la pauvreté du lait de femme en substances minérales, ce qui nécessite une fixation de NH^3 pour saturer les acidités humorales et suppléer à la disette en éléments basiques minéraux. L'enfant nourri au lait de vache, hyperminéralisé, élimine beaucoup moins d'azote ammoniacal.

J'ai complété ce travail par une étude de la fixation de la matière minérale dans l'organisme au cours des premiers mois de la vie, et plus particulièrement étudié les rapports étroits qui existent entre la fixation du phosphore et celle de la chaux. J'ai montré que, vraisemblablement, le phosphore se fixait tout d'abord dans l'organisme sous une forme inorganique, et que sa présence créant un appel de chaux, ce métal venait ultérieurement minéraliser le phosphore.

IV. PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE. TRAVAUX CLINIQUES ET DIVERS

Le réflexe oculo-cardiaque au cours de l'intoxication diphtérique. (En collaboration avec MM. E.-C. Aviragnet et H. Bouttier).

Soc. de Biologie, 9 mai 1914, t. LXXVI, p. 771.

On connaît l'affinité de la toxine diphtérique pour le système nerveux et sa fixation élective par les noyaux de la Xe paire.

Le réflexe oculo-cardiaque permettant de mesurer l'activité fonctionnelle du pneumogastrique, nous avons recherché si ses variations pouvaient renseigner sur la rapidité ou l'intensité de la fixation de la toxine au niveau du bulbe.

Dans 11 cas le réflexe était normal, dans 15 cas il était aboli.

Ces recherches ont confirmé l'atteinte fréquente du pneumogastrique au cours de l'intoxication diphtérique : elles ont montré que la recherche des modifications du réflexe oculo-cardiaque permet d'apprécier la gravité de l'infection, le degré d'imprégnation du système nerveux, et qu'elle peut servir à faire dans les accidents cardiaques de la diphtérie, le départ entre les troubles qui relèvent d'une lésion du myocarde et ceux qui sont dus à des lésions portant sur son innervation.

Recherches sur les modifications des pigments biliaires dans l'intestin du nourrisson. (En collaboration avec M. Fraenkel).

Soc. *de Pédiatrie*, 17 avril 1923.

Nous avons recherché si les ferments oxydants et réducteurs des selles jouaient un rôle dans les phénomènes de réduction et d'oxydation que subit la bilirubine dans l'intestin.

Nous avons mis en évidence les réductases par le réactif de Schardinger (bleu de méthylène), les oxydases directes par le réactif à la paraphénylène-diamine, les peroxydases par le gaïacol et l'eau oxygénée.

Les réductases, mêmes présentes en faible quantité, empêchent l'oxydation spontanée de la bilirubine dans l'intestin. Lorsqu'elles sont plus abondantes, elles réduisent la bilirubine à l'état de stercobiline et de stercobilinogène. Les oxydases exercent un rôle moins actif ; elles ne semblent pas intervenir dans la transformation de la bilirubine en biliverdine.

L'apparition de selles vertes paraît liée à l'affaiblissement transitoire des réductases, qui normalement protègent la bilirubine contre l'oxydation spontanée.

Les réductases relèvent d'une origine microbienne et plus particulièrement des microbes protéolytiques. Toute augmentation de cette flore détermine immédiatement l'augmentation des réductases et celle de la stercobiline ou du stercobilinogène.

Recherches sur les réductases des selles des nourrissons à l'état normal et à l'état pathologique. Application à l'étude des modifications des pigments biliaires dans la dyspepsie du lait de Vache. (En collaboration avec M. le Profr Marfan).

Soc. de Biologie, 9 juillet 1921, t. LXXXV, p. 295.

En nous servant des réactifs de Schardinger, nous avons pu nous assurer que les selles des nourrissons normaux renferment une réductase directe, qui est en grande partie fixée sur les particules solides et en faible partie dissoute dans le milieu aqueux. Cette réductase est plus abondante dans la selle neutre ou alcaline de l'enfant nourri de lait de vache que dans la selle de celui qui est au sein.

Dans les selles pathologiques, le défaut, la présence ou l'ex-

cès de réductase est en rapport avec la réaction acide, neutre ou alcaline des matières fécales.

Recherches sur la pathogénie du sclérème. (En collaboration avec MM. Banu et Paychère).

Soc. de Pédiatrie, 25 avril 1922, n° 4.

Le sclérème du nourrisson, nettement individualisé au point de vue clinique, relève d'un processus encore ignoré.

Nous en avons observé deux cas typiques, et nous avons effectué sur chacun d'eux, après la mort, l'analyse des tissus.

La graisse des enfants atteints de sclérème a un P. F. supérieur de 0°7 à 1° à celui de la graisse des sujets normaux. Cette différence s'explique par le fait de l'hypothrepsie dont les malades étaient atteints. Les tissus très déshydratés, renferment en moyenne 13 p. 100 d'eau en moins que ceux des sujets normaux. Au niveau des tissus modifiés par la maladie, le phénomène est plus accusé, la déshydratation atteint 17,1 p. 100. Il y a en outre hyperminéralisation ; si la minéralisation moyenne d'un sujet normal est de 100, celle de ces malades est de 169.

Cette hyperminéralisation n'est pas déterminée par un excès de NaCl mais par l'excès des autres éléments minéraux des tissus.

Recherches sur l'incoagulabilité du sang des hémothorax. (En collaboration avec M. Paychère).

Réunion médico-chirurgicale de la IVe armée, octobre 1917.

Le sang des hémothorax traumatiques est généralement incoagulable; nous avons étudié ce phénomène et essayé d'en déterminer les causes.

Nous avons pu montrer par des expériences de coagulation in vitro, par la méthode de Bloch-Marcel que le sang épanché renferme des substances anticoagulantes qui doivent vraisemblablement prendre naissance du fait de phénomènes d'autolyse ; ces substances seraient sans doute de même nature que les corps anti-coagulants décrits par Lilienfeld.

La rétention de l'acide urique. Considérations sur sa pathogénie et son traitement.
Paris Médical, janvier 1912.

Ce travail a été surtout consacré à l'étude critique de la théorie de Gudzent sur la pathogénie de l'uricémie. Fischer ayant montré que des deux formes tautomères de l'acide urique, la forme lactame donnait des urates, assez solubles, mais susceptibles de se transformer en milieu alcalin, en urates lactimes, moins solubles ; il en résulte l'indication d'empêcher l'alcalinisation excessive des humeurs chez les uricémiques, et d'activer l'élimination des sels uriques le plus tôt possible après leur formation.

Recherche de la stercobiline par le sublimé acétique comme élément de pronostic. (En collaboration avec M. Aviragnet.)
Soc. de Pédiatrie, 15 mars 1910, n° 2, p. 159-166.

On peut explorer la fonction biliaire chez l'enfant par la réaction que donne le sublimé acétique avec les pigments biliaires des selles. M. Triboulet a attribué aux modifications de cette réaction une signification pronostique de grande valeur, au cours des divers états pathologiques.

Nos recherches nous ont montré qu'il est impossible d'établir un rapport entre les colorations anormales obtenues par cette réaction et l'évolution d'une maladie. Cette réaction est

tout au plus capable de renseigner sur l'absence ou la présence de pigments biliaires dans les selles.

Nouvelles méthodes d'examen fonctionnel de l'intestin. (En collaboration avec M. le Dr Aviragnet).

La Clinique, 17 mars 1911.

Travail critique d'ensemble sur les méthodes d'exploration des fonctions digestives.

La leucocytose digestive au cours des diarrhées communes de la première enfance. (En collaboration avec M. Banu.)

Soc. de Biologie, 5 mars 1921, t. LXXXIV, p. 453.

Nous avons étudié les modifications qu'imprime à la leucocytose digestive normale un état morbide tel que la diarrhée commune. La phase initiale de leucopénie, constante chez le nourrisson normal, fait défaut ou se montre très faible. En ce qui concerne la phase d'hyperleucocytose (leucocytose digestive), elle est presque toujours présente, mais moins accusée que normalement.

Le phénomène tout entier évolue en un temps beaucoup plus bref que chez le nourrisson normal ; l'hyperleucocytose qui apparaît, en moyenne, 2 heures 30 minutes après l'ingestion du lait chez l'enfant sain, s'est toujours manifestée chez ces malades en 55 ou 60 minutes. Il en est de même pour le délai de retour au taux leucocytaire initial, qui est réduit à 2 heures chez l'enfant atteint de diarrhée, alors qu'il est normalement de 3 heures à 3 heures 1/4.

Recherches sur l'origine des selles de savon (selles mastic) chez le nourrisson. (En collaboration avec M. Aviragnet.)

Le Nourrisson, septembre 1919, p. 283.

Il existe une affection du nourrisson caractérisée par l'émission de selles volumineuses, abondantes, décolorées, compara-

bles, par la consistance et l'aspect, au mastic des vitriers, — selles mastic ou selles de savon. Cet état pathologique, est connu au point de vue clinique sous le nom de « dyspepsie du lait de vache » depuis la description qu'en a donné M. le Profr Marfan; mais sa pathogénie reste obscure.

Nos recherches nous ont permis d'établir que cette affection est liée à un trouble des mutations chimiques des matières grasses dans l'intestin, qui détermine l'apparition dans les selles de quantités considérables de savons alcalino-terreux. Ce trouble est conditionné par une insuffisance digestive pour les substances albuminoïdes, une dyspepsie albumineuse. De nombreuses preuves de cette insuffisance peuvent être fournies. Nos expériences nous ont permis de prouver l'ensemble des propositions dont nous donnons ci-dessous le résumé :

Du fait de l'insuffisance digestive pour les substances albuminoïdes, il reste dans l'intestin des résidus indigérés de caséine qui subissent, sous l'influence des microbes protéolytiques, la fermentation putride. Les phénomènes de putréfaction mettent en liberté de l'ammoniaque qui alcalinise le contenu de l'intestin. Les acides gras, libérés par la digestion de la graisse, se combinent à l'ammoniaque issue de la putréfaction azotée, et donnent des savons d'ammoniaque, qui augmentent dans des proportions importantes la quantité totale des savons alcalins normalement produits dans l'intestin.

Les savons alcalino-terreux ne peuvent se former que par double décomposition entre un savon alcalin et un sel de calcium ou de magnésium soluble, les acides gras étant autrement incapables d'arracher ces métaux des combinaisons salines dans lesquels ils se trouvent engagés.

En raison de ces faits, toute augmentation des savons alcalins tend à provoquer l'augmentation des savons alcalino-terreux qui donnent aux selles de la dyspepsie du lait de vache leur aspect caractéristique.

Deux cas de maladie des vomissements habituels guéris par le traitement hydrargyrique.

Soc. de Pédiatrie, 17 octobre 1922, n° 7.

J'ai rapporté les observations de deux cas de maladie des vomissements habituels relevant d'une origine syphilitique non douteuse. Le syndrôme émétisant avait déterminé une déchéance organique profonde ; tous les traitements symptômatiques habituels mis en œuvre sans succès, un traitement hydrargyrique, institué à ce moment, a rapidement déterminé la guérison. Ces observations contribuent donc à démontrer, ainsi que l'admet M. le Profr Marfan, le rôle étiologique de la syphilis dans certaines formes de vomissements du nourrisson.

Mort au cours d'une crise de vomissements avec acétonémie.

Soc. de Pédiatrie, 15 novembre 1921.

J'ai rapporté un cas de cette affection, particulièrement intéressant par la rapidité avec laquelle l'intoxication cétonique a déterminé la mort.

La constipation habituelle du nourrisson.

Le Nourrisson, janvier 1918, p. 1-21.

Ce travail a été consacré à l'étude clinique des diverses formes de constipation qui s'observent chez les enfants du premier âge. J'y ai posé les éléments du diagnostic différentiel entre les diverses formes cliniques ; diagnostic indispensable pour l'institution d'un traitement efficace et approprié.

Essai de traitement de l'hypothrepsie et de l'athrepsie par des injections sous-cutanées de lait de femme. (En collaboration avec M. le Profr Marfan et M. Lemaire).

Soc. de Pédiatrie, 18 novembre 1919.

Nous fondant sur l'hypothèse qu'un des facteurs détermi-

nants de l'athrepsie des enfants privés du sein est la carence de certains principes spécifiques contenus dans le lait de femme, nous avons fait à titre thérapeutique des injections de lait de femme à des enfants hypothrepsiques. Ces injections poursuivies durant un temps prolongé, n'ont provoqué aucune réaction, et les résultats obtenus ont paru assez encourageants.

Les pertes minérales par les selles chez un nourrisson athrepsique. (En collaboration avec M. le Profr Marfan et M. Saint-Girons).

Soc. de Pédiatrie, nov. 1913, p. 1-13).

L'étude des échanges minéraux et particulièrement celle des pertes minérales par les selles chez un sujet athrepsique nous a permis de montrer le rôle important qu'il y avait lieu de faire jouer à ce trouble du métabolisme dans la pathogénie de l'athrepsie.

Les analyses ont montré que ce sujet éliminait chaque jour un poids de fèces plus grand qu'à l'état physiologique, que dans cette quantité totale de matières, l'extrait sec était plus abondant que chez un sujet normal. La perte journalière en substance sèche (9 gr. 82), s'élevait environ au double de celle qu'on observe normalement (5 gr. 40). La quantité de cendres contenue dans l'extrait sec, qui aurait dû s'élever à 1 gr. 60 par 24 heures, était de 3 gr. 60. Les pertes minérales par les selles sont donc, au cours de l'athrepsie, particulièrement élevées. L'enfant n'utilise aucune part de la substance minérale ingérée ; il en élimine une quantité supérieure à celle qui lui ait donnée. Une partie au moins de la substance minérale des selles provient donc de la désintégration des tissus.

Le lait sec dans l'alimentation des nourrissons. (En collaboration avec MM. Aviragnet et Bloch Michel).

Soc. de Pédiatrie, 12 décembre 1911.

Le lait sec dans l'alimentation des enfants du premier âge sains ou malades. (En collaboration avec M. le Dr Aviragnet).

Le Nourrisson, mars 1922, p. 81-105.

Nous avons, les premiers en France, préconisé le lait sec comme aliment chez l'enfant et en avons formulé les diverses indications ; l'expérimentation biologique nous a permis de déterminer, au moins pour une part, les causes qu'il y a lieu de placer à l'origine des résultats favorables qu'on obtient avec cet aliment.

Le sucre et la graisse ne subissent, du fait de la dessiccation à température élevée, aucune transformation appréciable. La caséine, au contraire, subit d'importantes modifications moléculaires, non décelables par les méthodes chimiques, mais appréciables par les méthodes biologiques.

Sous l'action de la présure, le lait reconstitué avec la poudre de lait donne un coagulum crémeux, semi-liquide, en fins flocons, assez comparable à celui que donne le lait de femme, — tandis que le lait de vache frais donne un coagulum massif et compact, dont la digestion est plus difficile.

Enfin la spécificité de l'albumine du lait est amoindrie sous l'influence du surchauffage brusque, et sa toxicité diminuée, fait que nous avons vérifié cliniquement.

La poudre de lait, peu altérable, d'un poids réduit, représente le type du lait transportable à grande distance. Elle donnerait peut-être la solution la plus pratique du problème de l'alimentation des grands centres par les régions lointaines de production laitière.

A propos d'un cas de paralysie diphtérique. (En collaboration avec M. le Dr Prieur).

Soc. de Pédiatrie, 17 avril 1923).

Observation d'une fillette chez laquelle sont survenus des phénomènes graves de paralysie diphtérique s'étant terminés par la mort, sans qu'il y ait eu d'angine préalable, l'enfant étant, semble-t-il un simple porteur de germes. Cette observation pose la question de savoir si des phénomènes paralytiques peuvent survenir chez de simples porteurs de germes diphtériques.

TABLE DES MATIERES